

UNIVERSIDADE DE LISBOA  
FACULDADE DE CIÊNCIAS  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA E BIOQUÍMICA



## **SÍNTESE DE PRODUTOS NATURAIS USANDO O ÁCIDO TARTÁRICO COMO MATERIAL DE PARTIDA**

Ana Margarida Virtudes Condinho

**Mestrado em Química**

Dissertação orientada por:  
Professor Doutor Christopher David Maycock

2017



## **Agradecimentos**

Em primeiro lugar ao meu orientador, Professor Doutor Christopher Maycock pela oportunidade que me deu para realizar este projeto, pela confiança, disponibilidade e incentivo demonstrados ao longo deste ano de trabalho.

Ao Doutor Saul Siva, pelo apoio, disponibilidade e paciência demonstrados ao longo deste ano.

Aos meus colegas de laboratório pela boa disposição no dia-a-dia, pelo companheirismo e por toda a ajuda e paciência ao longo deste ano de trabalho.

Aos meus amigos, em particular à Ana, por todo o apoio nesta fase difícil.

Por último, mas não menos importantes, ao meu Pai e à minha Mãe, os grandes pilares da minha vida, por me terem ensinado a ser a pessoa que sou hoje, por todo o apoio nesta fase tão difícil para todos nós, pela vossa presença, apoio e amor incondicionais.



## Resumo

Neste trabalho demonstrou-se ser possível a monoalquilação estereosseletiva do enolato de um bis-tioéster **3** derivado de um 1,2-diacetal do ácido (*L*)-tartárico e do 2,2,3,3-tetrametoxibutano. Foram feitas várias tentativas de monoalquilação de modo a se sintetizar a parte central do (+)-Vibsanin B de forma estereosseletiva. A reação de monoalquilação foi conseguida com sucesso com reagente **17**, obtendo-se o composto **4**, com um rendimento 28%. Para se perceber se a formação do enolato do composto **3** estava a ser realizada com sucesso, testaram-se dois reagentes deuterados, ácido acético e metanol, porém sem sucesso. Como alternativa, também se tentou fazer a proteção dos carbonilos para de seguida fazer a monoalquilação. A reação de proteção dos carbonilos foi feita com sucesso, obtendo-se o composto monossililado **19** e dissililado **18**, com rendimentos de 22% e 19%, respetivamente, contudo a metilação destes não foi possível.

De modo a cumprir os objetivos propostos para a síntese do (+) -Vibsanin B, elaborou-se uma via de síntese modelo partindo do 1,2-diacetal do ácido (*L*)-tartárico **2**, com o objetivo de ser posteriormente aplicada ao composto **4**. O primeiro passo deste modelo consiste na hidrólise de **2** e consequente formação do monoácido **26**; o segundo na formação da amida de Weinreb **27**; o terceiro passo consiste na redução da amida de Weinreb e éster metílico e consequente formação do hidroxialdeído **28**, que foi de seguida protegido na forma de sililéter (**29**); e por fim, uma reação de Wittig (**31**). Este modelo de síntese mostrou ser eficaz e apresentou bons rendimentos, com um rendimento global de 12%, tendo sido por isso aplicado ao composto **4**. Porém devido à escassez de tempo apenas se fez a hidrólise do composto **4** para monoácido **34** com um rendimento de 100%.

Para se obter a síntese total do composto pretendido, ficaram a faltar passos da síntese, entre os quais uma redução, uma reação aldólica, uma ciclização e uma reação de Mitsunobu.

## Palavras-chave:

Ácido tartárico  
Moléculas quirais  
1,2-Diacetais  
Produtos naturais  
Síntese assimétrica

## Abstract

In this work, was possible the stereoselective monoalkylation of the enolate of a bis-thioester **3** derived from a 1,2-diacetal and 2,2,3,3-tetramethoxybutane (L) -tartaric acid. Several monoalkylation tests have been made in order to synthesize the central part of (+) - Vibsanin B stereoselectively. The monoalkylation reaction was successfully achieved with reagent **17** to give compound **4** in 28% yield.

To determine whether the enolate formation of compound **3** was being successfully performed, two deuterated reagents, acetic acid and methanol were tested, but without good results. Alternatively, it was also tried to protect the carbonyls and then do the monoalkylation. The carbonyl protection reaction was successfully performed, obtaining the monosilylated compound **19** and the disilylated **18** in yields of 22% and 19% respectively, however methylation of these was not possible. In order to fulfill the proposed objectives for the synthesis of (+) -Vibsanin B, a model synthesis pathway was prepared starting from (L) -tartaric acid 1,2-diacetal, with the objective of being subsequently applied to compound **4**. Firstly step of this model consists of the hydrolysis of **2** and consequent formation of the monoacid **26**; secondly in the formation of the Weinreb amide **27**; thirdly step consists in reducing the Weinreb amide and methyl ester and consequent formation of hydroxyaldehyde **28**, which was then protected in the form of silyl ether (**29**); and finally, a Wittig reaction (**31**). This synthetic model was shown to be effective and yielded good yields in overall yield of 12% and was therefore applied to compound **4**. However due to the lack of time only hydrolysis of compound **4** to monoacid **34** was performed in a yield of 100%.

To obtain the total synthesis of the desired compound, synthesis steps, including a reduction, an aldol reaction, a cyclization and a Mitsunobu reaction, were lacking.

## Key-words:

Tartaric acid  
Chiral molecules  
1,2-Diacetals  
Natural products  
Asymmetric synthesis

## Índice

1	Introdução.....	3
1.1	Química Quiral .....	3
1.2	Síntese de 1,2-diacetais a partir do ácido tartárico .....	4
1.3	Síntese de Produtos Naturais .....	6
1.3.1	Vibsanins.....	6
1.3.2	(+) -Vibsanin B.....	7
2	Apresentação e Discussão de Resultados .....	11
2.1	Estudo de Alquilações .....	11
2.2	Estudo da síntese do (+) -Vibsanin B.....	19
3	Conclusão .....	25
4	Procedimento Experimental .....	29
4.1	Condições Gerais.....	29
4.1.1	Métodos para a Caracterização e Purificação dos Compostos .....	29
4.1.2	Reagentes e Solventes .....	29
4.2	Lista de Compostos .....	31
4.3	Sínteses e Caracterização dos Compostos .....	34
5	Referências Bibliográficas .....	60





## Índice de Figuras

Figura 1.1- Projeções dos enantiômeros do ácido tartárico e do seu diastereoisômero. ....	3
Figura 1.2- Estrutura dos enantiômeros de Talidomida, Dopamina, Carvona e Limoneno. ....	4
Figura 1.3 - Estrutura geral dos 1,2-diacetais. ....	4
Figura 1.4 - Estrutura do produto natural que se pretende sintetizar, (+)- Vibsantin B. ....	6
Figura 1.5 - Estruturas dos três subtipos de Vibsantins. ....	7

## Índice de Esquemas

Esquema 1.1 - 1,2-diacetais sintetizados por Berens e Maycock. ....	5
Esquema 1.2 - Reações com derivados do ácido tartárico. ....	6
Esquema 1.3 – Via sintética proposta para a síntese do (+)- Vibsantin B. ....	8
Esquema 2.1- Via sintética proposta para o (+)-Vibsantin B. ....	11
Esquema 2.2- Síntese de 2 e subsequente transesterificação, formação 3. ....	11
Esquema 2.3- Reação de alquilação do dioxano bis-tioéster com os diferentes halogenetos testados..	12
Esquema 2.4- Esquema de síntese proposto para a alquilação com iodo(metilsulfanil)metano e posterior redução. ....	14
Esquema 2.5- Tentativa de síntese do composto 15. ....	14
Esquema 2.6- Tentativa de síntese do composto 16. ....	15
Esquema 2.7- Síntese dos compostos 18 e 19. ....	16
Esquema 2.8- Tentativas de síntese do composto 21. ....	17
Esquema 2.9- Síntese do composto 22. ....	17
Esquema 2.10- Tentativa de síntese do reagente 23. ....	18
Esquema 2.11- Via de síntese para a obtenção do reagente 24. ....	18
Esquema 2.12- Troca do contra-íão do reagente 24. ....	19
Esquema 2.13- Via de síntese modelo seguida para a otimização da síntese do (+) -Vibsantin B. ....	20
Esquema 2.14- Síntese do composto 30. ....	21
Esquema 2.15- Via de síntese para a obtenção do (+) -Vibsantin B. ....	22

## Índice de Tabelas

Tabela 2.1- Resumo das alquilações feitas para a via de síntese apresentada e resultados obtidos. ....	13
Tabela 2.2- Resumo das tentativas de deuteração do composto 3 para a obtenção do composto 16. ...	15
Tabela 4.1– Resumo dos compostos e reagentes sintetizados. ....	31



## Lista de Abreviaturas

<b><math>^{13}\text{C}</math>-RMN</b>	Ressonância magnética nuclear de carbono
<b>EDC</b>	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida
<b>DMF</b>	Dimetilformamida
<b>HMPA</b>	Hexametilfosforamida
<b><math>^1\text{H}</math>-RMN</b>	Ressonância magnética nuclear de próton
<b>LDA</b>	Diisopropilamida de lítio
<b>LHDMS</b>	1,1,1,3,3,3-hexadetildisilazida de lítio
<b>m</b>	Multiplete
<b>q</b>	Quarteto
<b>s</b>	Singuleto
<b>t</b>	Triplete
<b>d</b>	Dubleto
<b>dd</b>	Dubleto de Dubletos
<b>t.a.</b>	Temperatura ambiente
<b>TfOH</b>	Ácido trifluorometanosulfônico
<b>THF</b>	Tetrahidrofurano
<b>TMB</b>	2,2,3,3-tetrametoxibutano
<b>TMFA</b>	Fluoreto de tetrametilamônio
<b>TMSCl</b>	Cloreto de trimetilsililo
<b>TBDPSCI</b>	Tert-butil(cloro)difenilsilano
<b>TBDMSOTf</b>	Tert-butildimetilsilil trifluorometanosulfonato
<b><math>\delta</math></b>	Desvio químico
<b><math>\Delta</math></b>	Aquecimento



# **Capítulo 1**

## **Introdução Teórica**



## 1 Introdução

### 1.1 Química Quiral

No final do século VIII, o alquimista Abu Musa Jabir ibn Hayyan, conhecido pelos europeus como "Pai da Química", isolou pela primeira vez o ácido tartárico, sob a forma de tartarato de potássio, conhecido na antiguidade por *tartar*, a partir do resíduo formado durante a fermentação do vinho. No entanto, foi o químico sueco, Carl Wilhelm Scheele, em 1769, que foi reconhecido pela sua descoberta. Este ácido encontra-se presente em muitas plantas, particularmente nas uvas, bananas e tamarindos, é um sólido cristalino branco, inodoro e com um sabor ácido<sup>1</sup>.

O ácido tartárico teve um papel importante na descoberta da quiralidade, em 1848, Louis Pasteur, isolou dois enantiómeros, o ácido *L*(+)- tartárico e o ácido *D*(-)- tartárico (figura 1.1), a partir da mistura racémica do ácido *DL*-tartárico, opticamente inativa e observou a sua capacidade de “rodar” luz polarizada em sentidos opostos, levando assim à descoberta dos fundamentos de stereoquímica moderna, assim como o conceito de assimetria<sup>2</sup>. O ácido (-)- e (+)- tartárico são moléculas quirais, por outro lado o ácido mesotartárico (figura 1.1) é uma molécula aquiral sendo um diastereoisómero de ambos os enantiómeros do ácido (-)- e (+)- tartárico. Outro facto importante é que as duas substâncias tinham exatamente as mesmas propriedades físicas (e.g. ponto de fusão).

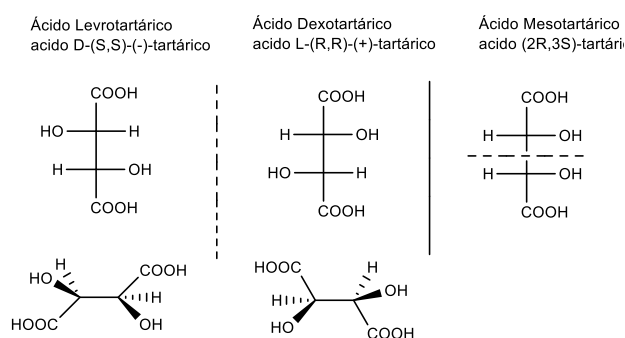


Figura 1.1- Projeções dos enantiómeros do ácido tartárico e do seu diastereoisómero.

Muitos dos compostos que compõem os organismos vivos são quirais, incluindo componentes vitais como o ADN, enzimas, proteínas, hormonas e anticorpos. Também muitos produtos utilizados no quotidiano, como na indústria alimentar ou farmacêutica, são quirais. Cada enantiómero interage de uma maneira distinta com outros sistemas quirais.<sup>2</sup> A resposta a diferentes enantiómeros assume uma importância vital no que respeita à área de fármacos. A maioria dos fármacos é quiral e são produzidos e comercializados na forma de um único enantiómero, (são opticamente ativos). Existem vários exemplos de moléculas cujos enantiómeros produzem efeitos muito diferentes no que respeita à actividade biológica. Um dos enantiómeros pode apresentar a propriedade farmacológica desejada e o outro causar danos à saúde do paciente, ou seja, um dos enantiómeros produz um efeito eficiente para terapêutica e o outro pode ser ineficiente ou mesmo tóxico<sup>3</sup>. Neste caso, a comercialização do fármaco na sua forma enantioméricamente pura torna-se absolutamente necessária.

Um exemplo que teve grande impacto na Europa no final dos anos 50 e início dos anos 60 foi talidomida (figura 1.2), receitada como antiemético para mulheres grávidas, sob a forma de mistura racémica. O aumento na incidência de má formação em fetos a partir da sua entrada no mercado foi associado ao seu uso. Posteriormente, verificou-se que apenas o enantiómero (*R*) tinha as propriedades analgésicas e antieméticas enquanto o enantiómero (*S*) apresentava efeitos teratogénicos. Também a

Dopamina (figura 1.2), na sua forma (*S*) é utilizada no tratamento de doença de Parkinson e na forma (*R*) contribui para efeitos secundários.

Na industria alimentar o exemplo mais comum é o limoneno (figura 1.2), o (*R*)-limoneno, é responsável pelo aroma dos citrinos (laranjas e limões principalmente), o enantiómero (*S*)-limoneno é responsável pelo cheiro do pinho.

A carvona (figura 1.2) é outro exemplo em que cada um dos enantiómeros tem uma resposta diferente. Utilizada como essência de perfumes, a (*R*)-carvona cheira a hortelã verde e a (*S*)-carvona cheira a cominho. A respetiva mistura racémica terá ainda um cheiro diferente dos dois enantiómeros constituintes<sup>2</sup>.

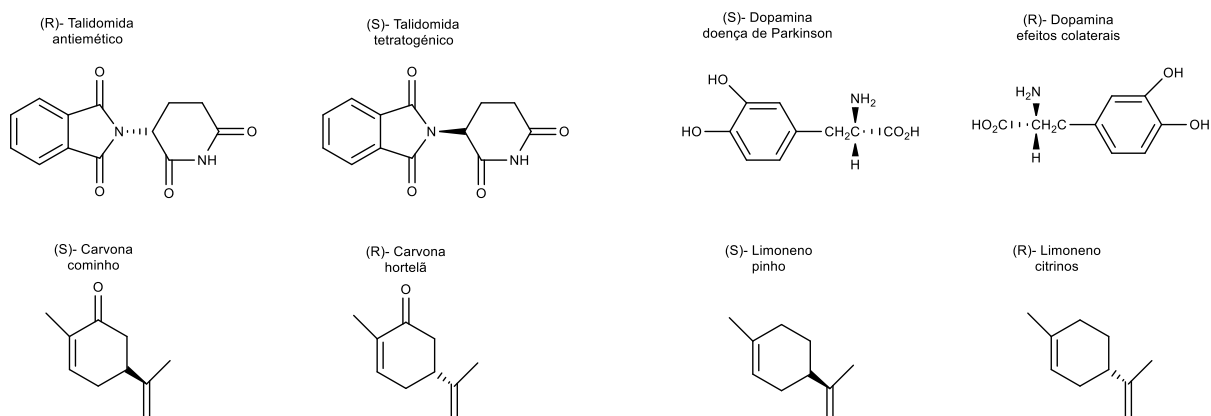


Figura 1.2- Estrutura dos enantiómeros de Talidomida, Dopamina, Carvona e Limoneno.

## 1.2 Síntese de 1,2-diacetais a partir do ácido tartárico

Embora os 1,2-diacetais (figura 1.3) tenham sido reportados pela primeira vez na literatura em 1938, o seu potencial em síntese orgânica só foi reconhecido nos anos 80. O interesse da utilização destes compostos na síntese assimétrica, deve-se ao fato de serem uma alternativa para a proteção seletiva de dióis e também pelo controlo da reatividade<sup>4</sup>.

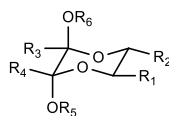


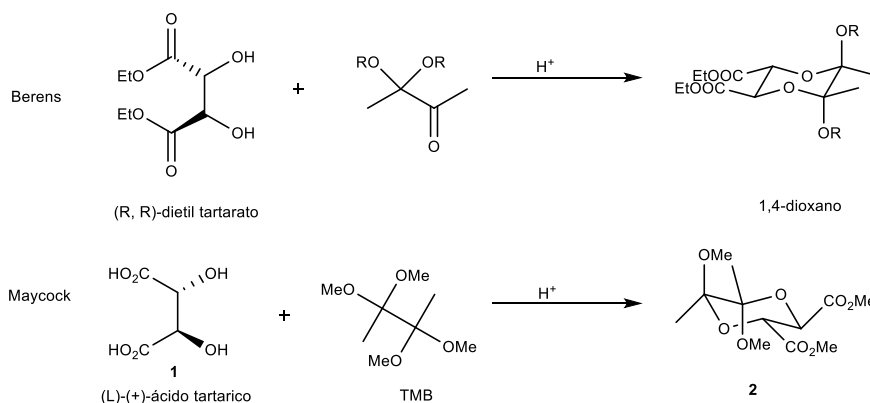
Figura 1.3 - Estrutura geral dos 1,2-diacetais.

Diversos grupos desenvolveram diferentes métodos de síntese de 1,2-diacetais, tendo sido reportados <sup>5</sup> várias aplicações destes sistemas para a síntese de produtos naturais. O principal interesse na síntese de 1,2-diacetais antes dos anos 90, era de um ponto de vista estrutural e conformacional, uma vez que esses sistemas podem sofrer reações de isomerização e interconversão interessantes. A partir da década de 90 os 1,2-diacetais foram utilizados numa série de aplicações sintéticas que vão desde a



proteção seletiva do diol 1,2-diequatorial<sup>6</sup>, o controlo da reatividade em reações de acoplamento a oligossacarídeos a modelos de rigidez e o seu uso em protocolos de memória quiral.

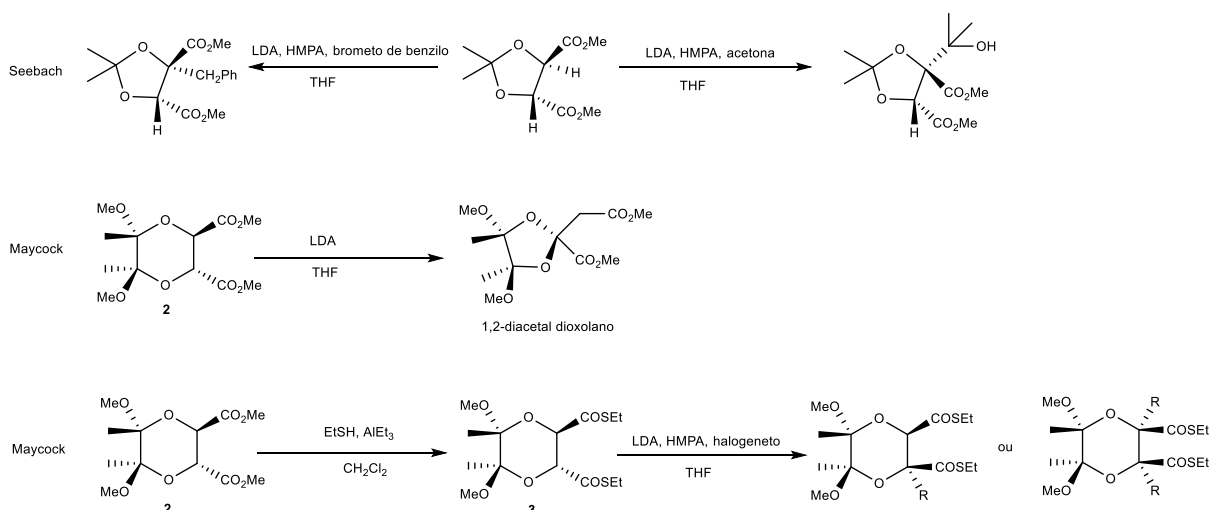
Berens descreveu, em 1995, que o (*R, R*)- tartarato de dietilo reage com monoacetais, obtidos a partir da butano-2,3-diona, obtendo-se o 1,4-dioxano (esquema 1.1)<sup>7</sup>. Maycock, em 1999, reportou a síntese do composto **2** através da reação do (*L*)-(+)-ácido tartárico **1** com o 2,2,3,3-tetrametoxibutano (TMB) (esquema 1.1)<sup>8</sup>. Em 2001, Ley também descreveu a síntese de vários derivados de 1,2-diacetais<sup>4</sup>.



O ácido tartárico é um produto natural, muito utilizado em síntese orgânica, sendo o isómero ácido (*L*)-tartárico mais abundante que o ácido (*D*)-tartárico. É uma fonte de materiais quirais muito útil para a síntese assimétrica de produtos naturais, mas também para a síntese de ligandos para catálise assimétrica.

No presente trabalho, o uso do composto **2** (esquema 1.1), como material de partida, é fator chave, já que este tem uma estrutura rígida, controlada por duplo efeito anomérico. Esta molécula pode ser submetida a várias transformações estereosseletivas, nomeadamente com aplicação na síntese assimétrica de produtos naturais<sup>8</sup>.

Seebach e Naef, em 1981, mostraram que o (*2R, 3R*)-*O*-isopropilideno-*L*-tartarato de dimetil na presença de LDA é desprotonado, formando um enolato de lítio estável. A sua reação com eletrófilos dá origem a produtos de monoalquilação e monohidroxialquilação (esquema 1.2) com bons rendimentos<sup>9</sup>. Maycock, em 1999, reportou a capacidade do composto **2**, formar enolatos e dienolatos de lítio, obtendo-se um novo 1,2-diacetal dioxolano (esquema 1.2)<sup>8</sup>. Anos mais tarde, em 2003, reportou a conversão do composto **2** no seu ditioéster (composto **3**, esquema 1.2) através da sua reação com etanotiol e trietilaluminio<sup>10</sup>, evitando desta forma a contração do anel, que ocorre quando tratado com uma base forte. Em 2006, reportou que o (*2R, 3R, 5R, 6R*)-dimetoxi-2,3-dimetil-1,4-dioxano-5,6-ditiocarboxilato de dietilo (composto **3**, Esquema 1.2) na presença de LDA é desprotonado, formando o enolato de lítio, que quando é submetido a condições eletrofílicas dá origem produtos de monoalquilação e dialquilação<sup>11</sup>.



Esquema 1.2 - Reações com derivados do ácido tartárico.

### 1.3 Síntese de Produtos Naturais

A utilização de plantas com fins medicinais para tratamento, cura e prevenção de doenças, é uma das mais antigas práticas da humanidade. As plantas contêm as maiores fontes de substâncias ativas que podem ser aplicadas em diversas terapêuticas, devido à sua grande diversidade estrutural.

Os produtos naturais são considerados uma biblioteca química natural, possuem características únicas, com uma ampla diversidade química e aplicações farmacológicas.<sup>12</sup>, sendo por isso um dos maiores focos de interesse dos químicos orgânicos, a síntese assimétrica de produtos naturais.

Este trabalho tem como principal objetivo a síntese assimétrica de um produto natural, usando o ácido tartárico como molécula de partida. O composto **2** (esquema 1.2) obtido da reação do ácido tartárico com o TMB é muito importante no desenvolvimento deste trabalho uma vez que este é um bom substrato para reações de alquilação estereosseletiva pois apresenta uma estrutura rígida que aumenta a diastereosseletividade pretendida nas reações<sup>10</sup>. Propõem-se a síntese de um produto natural, o (+) - Vibsantin B.

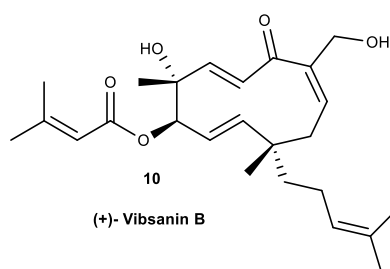


Figura 1.4 - Estrutura do produto natural que se pretende sintetizar, (+)- Vibsantin B.

#### 1.3.1 Vibsanins

Os diterpenos do tipo Vibsantin são produtos naturais muito raros, tendo sido apenas encontrados em algumas espécies de *Viburnum*, tais como *V. awabuki*, *V. Odoratissimum* e *V. suspensum*. O género *Viburnum* é composto por cerca de 200 espécies de arbustos, presentes na América do Sul e no Sudeste

Asiático<sup>13</sup>, sendo usado desde a antiguidade na medicina tradicional para aliviar cólicas e como sedativo<sup>14</sup>.

Desde o início do século XX, mais de 200 constituintes químicos foram isolados do gênero *Viburnum*, incluindo diterpenos, triterpenos, iridoides, monoterpenos, sesquiterpenos, flavonóides, lignanos, fenóis, cumarinas, lactonas e alcaloides.

Em 1978, Kawazu isolou pela primeira vez um diterpeno do tipo Vibsantin<sup>15</sup>, desde então foram isolados mais de oitenta compostos deste genero<sup>16</sup>.

Os diterpenos do tipo Vibsantin, são constituídos por um esqueleto de carbono do tipo fumulano com uma unidade adicional de isopreno<sup>17</sup> e podem ser classificados em três subgrupos, mediante os esqueletos de átomos de carbono que possuem, anel de onze membros (e.g. Vibsantin B), anel de sete membros (e.g. Vibsantin C)<sup>15</sup> e anel rearranjado (e.g. Neo-Vibsantin A)<sup>18</sup>.

Recentemente o isolamento e a síntese destes compostos sofreram um interesse considerável, devido aos seus esqueletos incomuns e a sua ampla gama de atividades biológicas<sup>19</sup>.

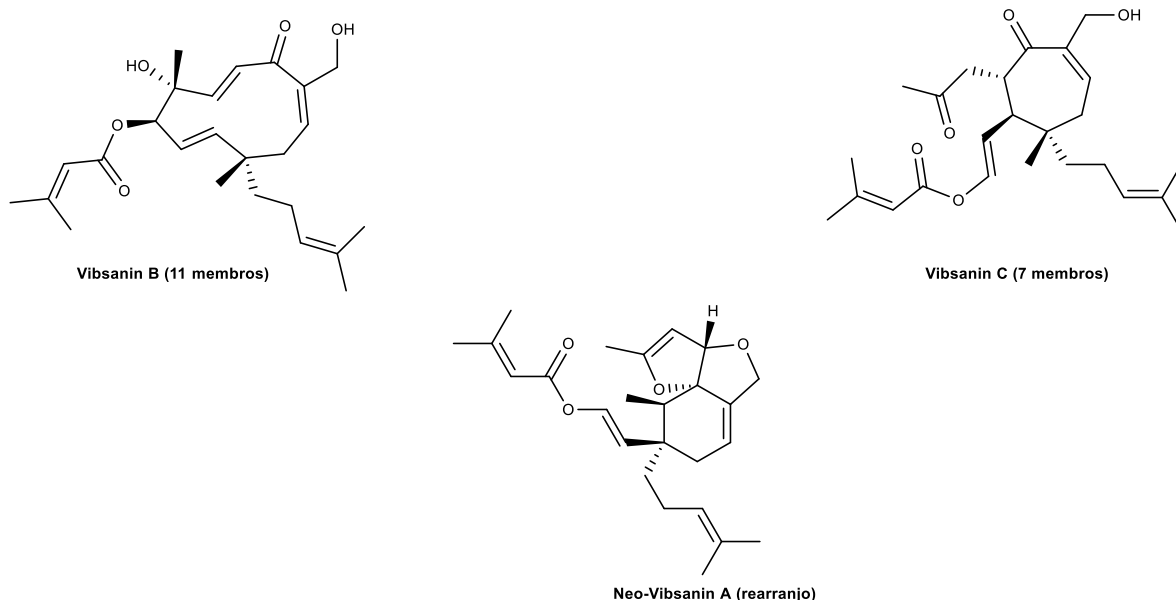


Figura 1.5 - Estruturas dos três subtipos de Vibsantins.

### 1.3.2 (+) -Vibsantin B

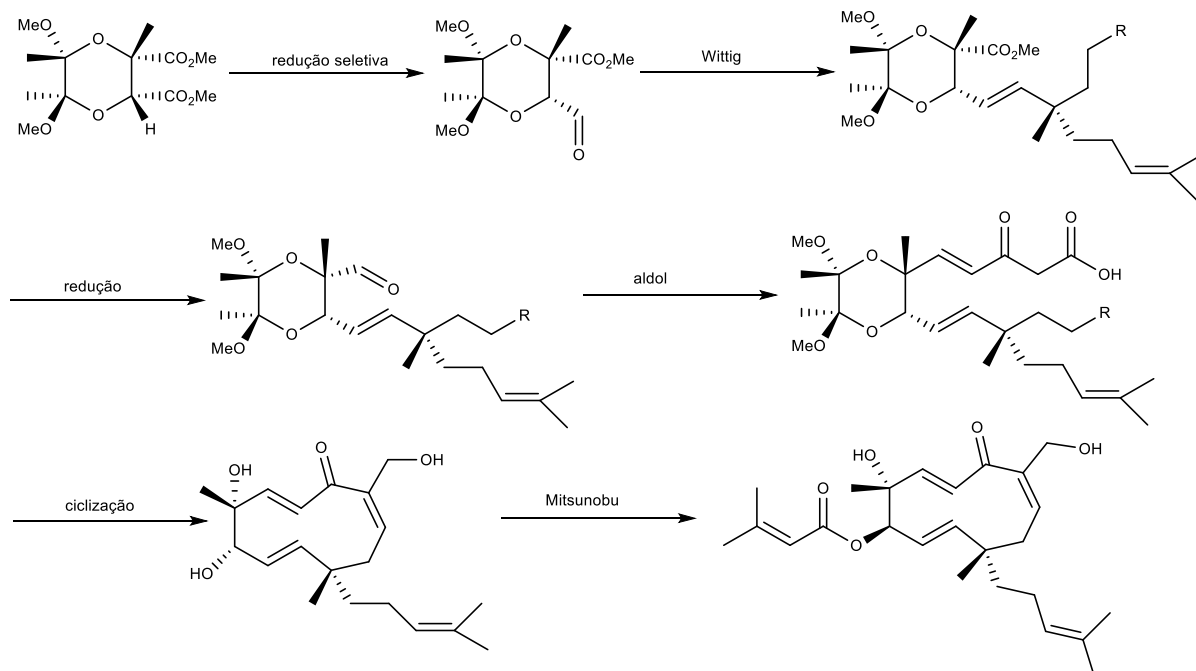
Tal como referido anteriormente, a síntese de diterpenos do tipo vibsantin, atraíram a atenção dos químicos orgânicos. Foram reportadas algumas sínteses totais de compostos com anéis de sete membros<sup>20</sup> e de alguns neo-vibsantins<sup>21</sup>, no entanto, a síntese total de compostos com anéis de onze membros, só foi reportada em 2015 por Takao, que sintetizou o Vibsantin A<sup>22</sup>.

O (+) - Vibsantin B é um alvo desafiante sinteticamente, devido ao seu esqueleto com um de anel de onze membros altamente funcionalizado, mas também pelo facto de nunca ter sido sintetizado.

Utilizando como molécula de partida o sistema diacetal (composto **2**) derivado do ácido (*L*)-tartárico e a sua alquilação estereosseletiva, será tentada a construção do anel de onze membros, que

envolverá diversas reações, uma vez que as ligações duplas do lado esquerdo da molécula podem ser formadas através de reações aldólicas e de Wittig.

O desenvolvimento de novos métodos eficientes para a síntese de carbociclos de onze membros é um desafio importante na síntese assimétrica.



Esquema 1.3 – Via sintética proposta para a síntese do (+)- Vibsanan B.

# **Capítulo 2**

## **Apresentação e Discussão de Resultados**

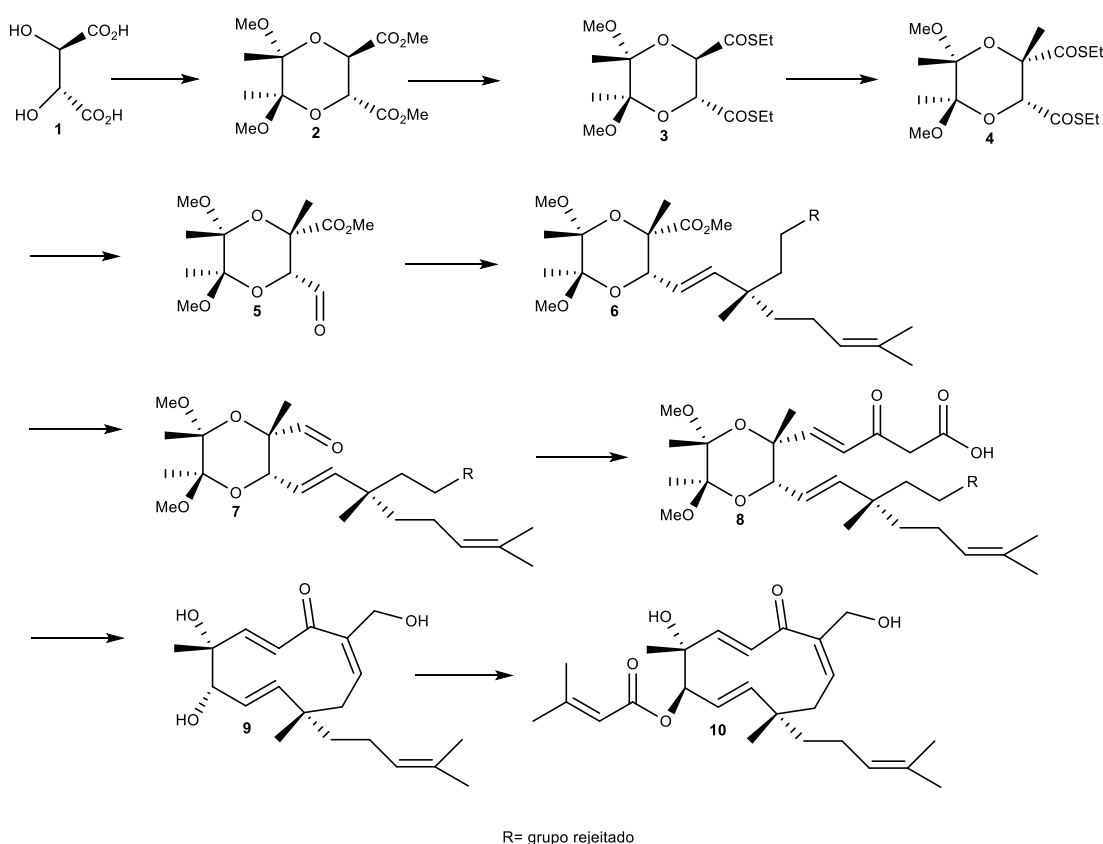


## 2 Apresentação e Discussão de Resultados

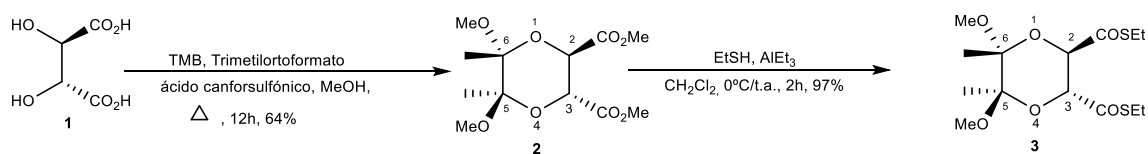
### 2.1 Estudo de Alquilações

O objetivo deste trabalho passa por provar que os 1,2-diacetais formados a partir do ácido tartárico podem ser submetidos a reações de monoalquilação de forma estereosseletiva. O dioxano **2** e o dioxano bis-tioéster **3** apresentam ainda uma característica muito importante, capacidade de retenção de memória quiral nos carbonos 5 e 6. Os produtos obtidos destas reações podem ser usados em sínteses de vários produtos naturais, como é o exemplo de vibsanins, que apresentam atividade citotóxica contra células tumorais.

A síntese enantiosseletiva de (+)-Vibsanin B, era o objetivo final proposto, uma vez que este composto nunca foi sintetizado anteriormente. Desenhou-se uma via sintética (esquema 2.1) baseada no uso de 1,2-diacetais derivados do ácido tartárico.



Esquema 2.1- Via sintética proposta para o (+)-Vibsanin B.



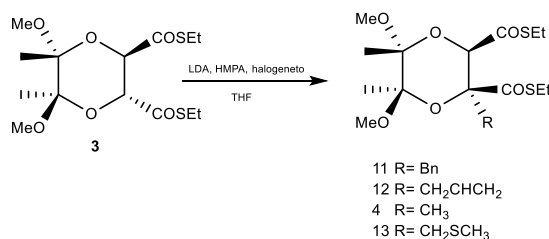
Esquema 2.2- Síntese de **2** e subsequente transesterificação, formação **3**.

O composto **2** foi preparado através da formação do diacetal do ácido (*L*)-tartárico **1** usando 2,2,3,3-tetrametoxibutano (TMB), trimetilortoformato e ácido canforsulfônico. O trimetilortoformato remove a água que possa estar presente no sistema reacional, uma vez que na presença desta a reação de formação de **2** é reversível, o ácido canforsulfônico é usado como catalisador e usou-se metanol seco como solvente. O TMB é usado como grupo protetor de dióis vicinais, a estereoquímica nos carbonos 5 e 6 do diacetal formado **2** é mantida ao longo das reações e é dependente do composto inicial. Se o composto inicial for o ácido (*D*)-tartárico esses dois centros quirais têm configuração *S*, se for o ácido (*L*)-tartárico têm configuração *R*. Configurações estas que se mantêm ao longo das reações a que este composto é sujeito, o que permite um elevado controlo estereoquímico nos restantes centros estereogénicos da molécula. Pela análise do espectro de <sup>1</sup>H-RMN confirmou-se que se tinha obtido o produto desejado **2**, com um rendimento de 64%.

Através da transesterificação do composto **2**, fazendo a adição deste a uma solução de EtSH, na presença de um ácido de Lewis, AlEt<sub>3</sub> em diclorometano seco, obteve-se **3**. Verificou-se através da análise do espectro de <sup>1</sup>H-RMN que se tinha obtido o produto desejado, com um rendimento de 97 %.

Testou-se uma série de halogenetos de forma a estudar a alquilação de **3** (tabela 2.1). A reação consiste em adicionar **3** a uma solução de LDA ou LHMDs e adicionar de seguida uma solução do halogeneto e HMPA em THF (esquema 2.3). A reação de alquilação dá-se por um mecanismo de adição S<sub>N</sub>2.

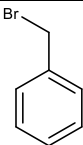
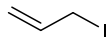
Para que a reação seja conseguida com sucesso e se forme o produto desejado são fundamentais: o número de equivalentes de halogeneto e de base usados e a presença do HMPA.



Esquema 2.3- Reação de alquilação do dioxano bis-tioéster com os diferentes halogenetos testados.



Tabela 2.1- Resumo das alquilações feitas para a via de síntese apresentada e resultados obtidos.

Halogeneto/ nº equivalentes		Base/ nº equivalentes		Tempo de reação(h)	Tempo de reação/ T°C	Produto / η (%)
	2.0	LHMDS	3.0	1	t.a.	Recuperação de inicial
				2	-78 a 0	<b>11</b> (24)
	1.5	LDA	2.2			
	1.0		1.6			
$\text{CH}_3\text{I}$			2.0	LHMDS		1.0
	1.5	1.5				
	2.5					
	1.0	1.2				
	2.0	5.0				
		10	5.0	2		
$\text{CH}_3\text{SCH}_2\text{Cl}$	1.5	LDA	2.2			
	5.0		4.0			
$\text{CH}_3\text{SCH}_2\text{I}$	1.5		2.2			
	5.5					

A reação de alquilação com o brometo de benzilo encontra-se descrita <sup>11</sup>, pelo que se seguiram as condições que tinham originado melhores rendimentos, fazendo alteração à base e à temperatura a que a reação ocorre.

Primeiro tentou-se com dois equivalentes de LHMDS e uma hora de reação à temperatura ambiente. Através da análise do espectro de <sup>1</sup>H-RMN, verificou-se que não se obteve o produto pretendido e ainda a presença de inicial e de vários subprodutos. Pelo facto de a reação ter ocorrido à temperatura ambiente é provável que o produto se tenha degradado, pelo que ao repetir-se a reação nas mesmas condições, mas deixando a reação decorrer durante duas horas de -78°C a 0°C, obteve-se o composto desejado **11** com um rendimento de 24%, comprovando-se assim que o produto se degrada com o aumento da temperatura.

As reações de alquilação com o iodeto de alilo e o iodeto de metilo também se encontram descritas<sup>11</sup>, porém para a obtenção do produto dialquilado. Alteraram-se por isso as condições, (tempo de reação, número de equivalentes de reagente alquilante e de base), tendo como finalidade otimizar a reação de monoalquilação. Usou-se o iodeto de alilo, como modelo para a reação, pois o iodeto de alilo é um reagente alquilante de tamanho intermédio entre o brometo de benzilo e o iodeto de metilo, sendo que o objetivo deste trabalho passa por monometilar o composto **3**.

Na reação com o iodeto de alilo testaram-se diferentes condições, alterando-se o número de equivalentes de reagente alquilante e de base bem como dois tempos de reação diferentes, deixando a

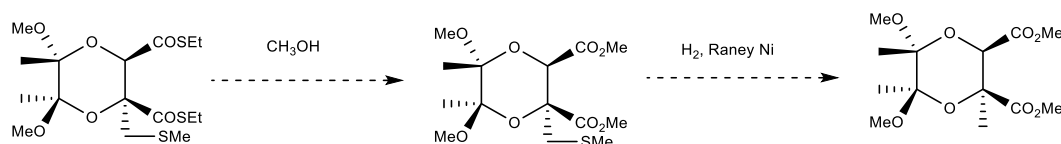
temperatura subir de  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  até  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  (tabela 2.1). Pela análise dos espectros de  $^1\text{H}$ -RMN concluiu-se que não se formou o produto desejado, verificou-se ainda a presença de inicial e a formação de muitos subprodutos. Pelo facto de não ser ter conseguido otimizar a reação com iodeto de alilo, seguiu-se para a reação com o iodeto de metilo.

Na reação com o iodeto de metilo testaram-se duas bases LDA e LHMDs, alterando-se também o número de equivalentes de reagente alquilante e de base, deixou-se a reação decorrer durante duas horas, deixando a temperatura subir de  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  até  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , porém em nenhuma das tentativas se obteve o produto desejado.

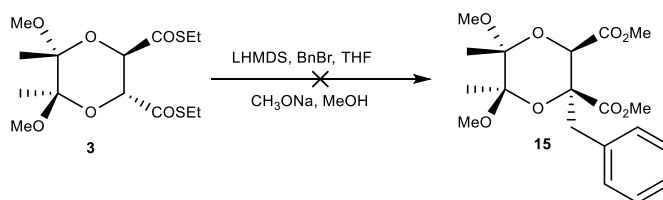
Para além das reações descritas anteriormente tentou-se ainda a reação de alquilação com dez equivalentes dimetil sulfato e cinco equivalentes de LHMDs, deixando a reação decorrer durante duas horas de  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , por análise dos espetros de  $^1\text{H}$ -RMN conclui-se que não se formou o produto desejado, verificando-se a presença de inicial e a formação de subprodutos. Tentou-se ainda a reação com o cloro(metilsulfanil)metano e LDA, fazendo variar o número de equivalentes de base e de reagente alquilante, deixando a reação decorrer duas horas de  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , para ambas as reações não se obteve o produto desejado, mais uma vez confirmou-se através de  $^1\text{H}$ -RMN a presença de inicial e a formação de subprodutos.

Atendendo a que o iodo seria um substituinte mais reativo, testou-se uma reação *one-pot* com o cloro(metilsulfanil)metano e iodeto de lítio em THF seco, tendo como finalidade a troca do halogeneto, usando as mesmas condições descritas para o cloro(metilsulfanil)metano, porém também não se obteve produto, verificou-se apenas a presença de inicial. Sintetizou-se ainda o iodo(metilsulfanil)metano como descrito<sup>23</sup>, partindo do cloro(metilsulfanil)metano e de iodeto de sódio em diclorometano seco, deixando a reação decorrer durante seis horas à temperatura ambiente, verificou-se que se obteve o produto pretendido **14** com um rendimento de 57%. Tentou-se então a reação de alquilação com cinco equivalentes de iodo(metilsulfanil)metano e dois equivalentes de LDA, nas mesmas condições usadas para o cloro(metilsulfanil)metano, porém não se obteve o produto desejado, observando-se mais uma vez apenas a presença de inicial.

Se esta reação tivesse sido obtida com sucesso, no passo seguinte realizar-se-ia uma metanólise seguida de uma redução (e.g. hidrogenação catalítica), de forma a se obter o produto monometilado (esquema 2.4).



Esquema 2.4- Esquema de síntese proposto para a alquilação com iodo(metilsulfanil)metano e posterior redução.

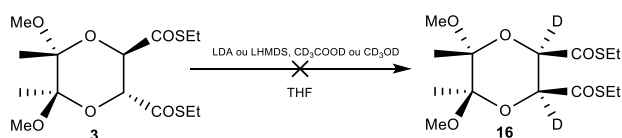


Esquema 2.5- Tentativa de síntese do composto **15**.

Também se tentou fazer a alquilação com brometo de benzilo e transesterificação *one-pot* (esquema 2.5).

Nesta reação fez-se a alquilação com brometo de benzilo, como descrito anteriormente, porém quando a reação chegou a 0°C voltou a arrefecer-se a -78°C e testaram-se duas formas diferentes para tentar fazer a transesterificação. Na primeira tentativa adicionou-se metanol e na segunda adicionou-se uma solução de metóxido de sódio em metanol, deixando a reação decorrer duas horas de -78°C até à temperatura ambiente. Através da análise dos espectros de <sup>1</sup>H-RMN, conclui-se que não se tinha obtido o produto desejado, mas sim o composto **11**. O que indica que a alquilação ocorreu com sucesso, no entanto a transesterificação do composto não foi realizada com sucesso, talvez fosse necessário adicionar uma maior quantidade de metóxido de sódio. O objetivo desta reação passava por perceber se o composto **11** estava a sofrer degradação quando era purificado, pois libertava-se um cheiro muito intenso a *tiol*.

A fim de testar a eficácia das bases LDA e HMDS para a formação do enolato intermediário, tentou-se deutearar **3** com ácido acético e metanol deuterados (esquema 2.6).



Esquema 2.6- Tentativa de síntese do composto **16**.

Tabela 2.2- Resumo das tentativas de deuteração do composto **3** para a obtenção do composto **16**.

Base/ nº equivalentes		Reagente Deuterado	Tempo de reação(h)	Tempo de reação/ T°C	Produto / η (%)
LDA	2.1	CD <sub>3</sub> COOD	2	-78 a t.a	Recuperação de inicial
	2.1	CD <sub>3</sub> OD		-78 a 0	
	3.1				
	4.1				
LHMDS	1.0				
	2.0				
	3.0				

A reação de deuteração do composto **3** encontra-se descrita <sup>24</sup>, porém neste trabalho, tentou-se realizar a deuteração sob condições diferentes.

Nas tentativas de deuteração foram testadas duas bases LDA ou LHMDS fazendo variar o número de equivalentes e dois reagentes deuterados, ácido acético e metanol, deixando a reação decorrer durante duas horas de -78°C a 0°C ou de -78°C à temperatura ambiente (tabela 2.2).

A reação com ácido acético deuterado foi feita com LDA e deixou-se a reação a decorrer durante duas horas, deixando a temperatura subir de  $-78^{\circ}\text{C}$  à temperatura ambiente, no entanto não se obteve o produto desejado, através da análise do espectro de  $^1\text{H}$ -RMN confirmou-se só a presença de inicial.

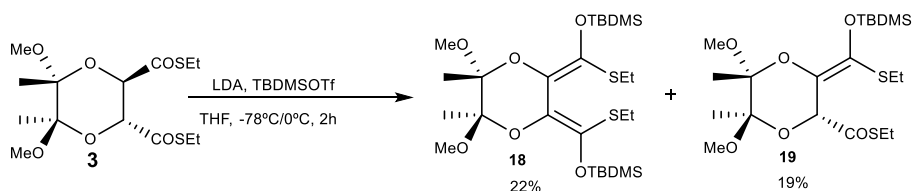
Na reação com metanol deuterado fez-se variar a base e o seu número de equivalentes e deixou-se a reação a decorrer durante duas horas, deixando a temperatura subir de  $-78^{\circ}\text{C}$  a  $0^{\circ}\text{C}$ , no entanto não se obteve o produto desejado, através análise do espectro de  $^1\text{H}$ -RMN confirmou-se só a presença de inicial.

Através destes resultados pode-se concluir que a formação do enolato intermediário não estava a ser realizada com sucesso, isto pode ser explicado pela presença de água no sistema reacional, ou pela falta de experiência do operador, tendo em conta que a formação do enolato é uma reação extremamente sensível à presença de água, sendo necessário trabalhar em atmosfera inerte.

Uma vez que as tentativas de alquilação, com os diferentes reagentes alquilantes testados demonstraram ser ineficazes, pela não formação do enolato intermediário, impossibilitando assim a continuação da síntese proposta, tentou-se uma via de síntese alternativa.

O objetivo desta síntese é a proteção dos dois grupos carbonilos, para de seguida fazer uma desproteção seletiva, garantindo assim a formação do monoenolato e posteriormente a monoalquilação.

Para fazer a proteção dos grupos carbonilos do composto **3** sintetizou-se TBDMSOTf. A uma solução de TBDMSCl em n-heptano adicionou-se TfOH, deixando-se a reação decorrer durante vinte e quatro horas sob refluxo, obteve-se o composto pretendido **17** com um rendimento de 78%. A síntese deste reagente, deve-se ao facto de o TBDMSOTf ser mais reativo do que o TBDMSCl, permitindo assim a reação de proteção dos carbonilos.

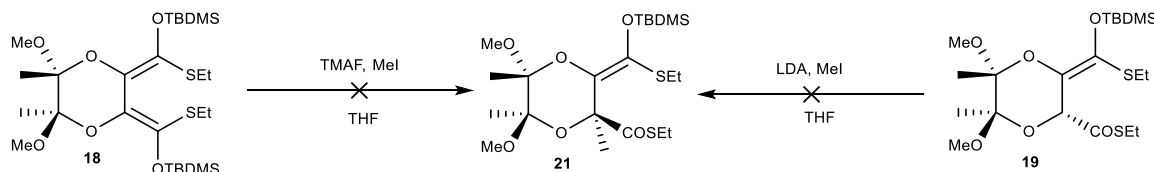


Esquema 2.7- Síntese dos compostos **18** e **19**.

Colocou-se **3** em THF seco e adicionou-se a este uma solução de LDA, após 45 minutos adicionou-se uma solução de TBDMSOTf e HMPA em THF, deixou-se a reação decorrer durante duas horas, de  $-78^{\circ}\text{C}$  a  $0^{\circ}\text{C}$ . Através da análise de  $^1\text{H}$ -RMN confirmou-se a presença do composto dissililado **18** com um rendimento de 22% e do composto monossililado **19** com um rendimento de 19% (esquema 2.7). Os espectros de  $^1\text{H}$ -RMN são fundamentais para confirmar o sucesso da reação. Para o composto **18**, o desaparecimento de um singuleto a  $\delta$  4.48 ppm, que integra para dois prótons, correspondente aos dois CH dos  $\text{CHCOSEt}$ , e o consequente aparecimento de três singuletos, a  $\delta$  0.90 ppm integrando para dezoito prótons referentes a seis  $\text{CH}_3$  dos  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ , a  $\delta$  0.14 ppm e a  $\delta$  0.09 ppm integrando para seis prótons cada um referente a dois  $\text{CH}_3$  dos  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$  e para o composto **19** o desaparecimento de um singuleto a  $\delta$  4.48 ppm, que integra para dois prótons, correspondente a dois CH dos  $\text{CHCOSEt}$ , e o consequente o aparecimento de quatro singletos a  $\delta$  6.73 ppm que integra para um próton, correspondente a um CH do  $\text{CHCOSEt}$ , a  $\delta$  0.87 ppm integrando para nove prótons referentes a três  $\text{CH}_3$  do  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ , a  $\delta$  0.074 ppm e a  $\delta$  0.066 ppm integrando para três prótons cada um referente a um  $\text{CH}_3$  do  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ .

O objetivo desta reação era obter o composto dissililado, pelo que se repetiu a reação sob as mesmas condições aumentando apenas o número de equivalentes de LDA de três e meio para cinco.

Pela análise do espectro de  $^1\text{H}$ -RMN, observou-se apenas a presença do composto dissililado **18** com um aumento do seu rendimento para 65%.



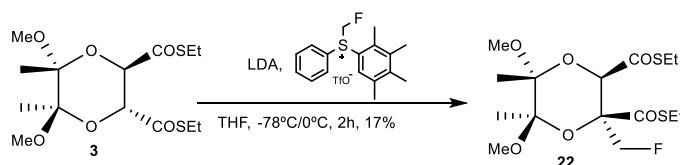
Esquema 2.8- Tentativas de síntese do composto **21**.

Inicialmente o objetivo era apenas obter o composto dissililado **18**, porém também se obteve o composto monossililado **19**, pelo que, testaram-se duas vias de síntese para o composto **21** (esquema 2.8).

Para a primeira via de síntese testada, sintetizou-se TMAF com descrito<sup>25</sup>, este reagente obtém-se através da adição de ácido fluorídrico a uma solução de hidróxido de tetrametilamônio, obteve-se o composto **20** com um rendimento de 80%. Tentou-se a desproteção de um dos carbonilos do composto **18** com TMAF e monometilação com iodeto de metilo, para tal adicionou-se a ao composto **18** TMAF e iodeto de metilo em THF seco, deixou-se a reação decorrer doze horas sob refluxo (esquema 2.8). Através da análise de  $^1\text{H}$ -RMN verificou-se que não se obteve o produto pretendido, verificando-se ainda a presença de inicial e de subprodutos.

Para a segunda via de síntese, partindo do composto **19**, seguiu-se o procedimento descrito anteriormente para as alquilações (esquema 2.8). Pela análise do espectro de  $^1\text{H}$ -RMN verificou-se que não se obteve o produto desejado, apenas a presença de inicial, pelo que se abandonou esta via sintética.

Pelo facto desta via de síntese também se ter demonstrado ineficaz, voltou-se à via de síntese inicial de monoalquilação do composto **3**, porém com um reagente alquilante de maiores dimensões em relação aos já utilizados anteriormente. Este reagente alquilante, foi testado como modelo, pois já existia sintetizado no laboratório.



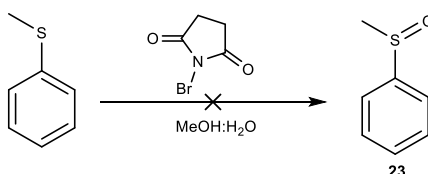
Esquema 2.9- Síntese do composto **22**.

A reação consiste em colocar o dioxano bis-tioéster **3** em LDA, adicionando de seguida o (fluorometil)(fenil)(2,3,4,5-tetrametilfenil)sulfônio trifluorometanosulfonato e HMPA em THF (esquema 2.9).

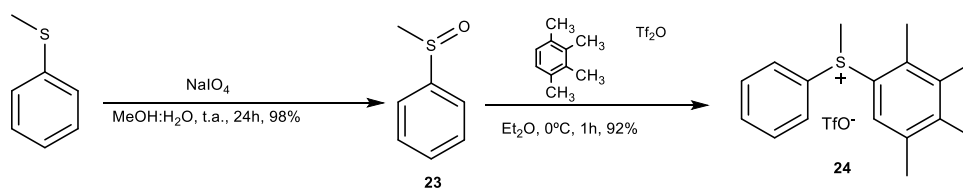
Primeiro testou-se com um equivalente e meio de reagente alquilante e dois equivalentes de LDA, deixou-se a reação decorrer durante duas horas, deixando a temperatura subir de  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  até  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Pela análise do espectro de  $^1\text{H}$ -RMN confirmou-se que se obteve o produto desejado **22**, embora com um rendimento baixo de 13%, o que se pode explicar pela presença de inicial e de um subproduto. Pelo que ao repetir-se a reação, nas mesmas condições, mas aumentando o número de equivalentes de reagente

alquilante para três e de LDA para três e meio, observou-se um aumento do rendimento para 17%. Sendo fundamental no espectro de  $^1\text{H}$ -RMN o desaparecimento de um singuleto a  $\delta$  4.48 ppm que integra para dois prótons, correspondentes a dois CH dos  $\text{CHCOSEt}$  e o consequente aparecimento de dois dubletos de dubletos a  $\delta$  4.95 ppm e a  $\delta$  4.62 ppm que integram cada um para um próton, correspondentes ao  $\text{CH}_2$  do  $\text{CH}_2\text{F}$  e ainda um singuleto  $\delta$  4.70 ppm que integra para um próton, referente a um CH do  $\text{CHCOSEt}$ . Os baixos rendimentos desta reação devem-se à grande quantidade de inicial presente, o que leva a crer que a reação é muito incompleta, provavelmente pela ineficaz formação do enolato.

Pelo facto desta reação ter sido realizada com sucesso, sintetizou-se um reagente análogo.



Esquema 2.10- Tentativa de síntese do reagente **23**.



Esquema 2.11- Via de síntese para a obtenção do reagente **24**.

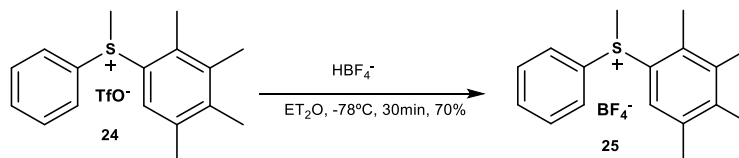
A síntese do reagente **24** envolve duas etapas, a primeira é uma reação de oxidação do tioanisol. A primeira tentativa de síntese do composto **23** (esquema 2.10), consiste em colocar o tioanisol numa solução de metanol e água (5:1) e adicionar N-bromosuccinimida, deixou-se a reação decorrer durante trinta minutos à temperatura ambiente. Através da análise de  $^1\text{H}$ -RMN ao crude conclui-se que se tinha obtido o produto desejado, porém após purificação no Kugelrohr o produto degradou-se, esta degradação pode dever-se à temperatura elevada durante a purificação. Por esta razão, testou-se outro reagente oxidante para a obtenção do composto **23**. A uma solução de periodato de sódio em metanol e água destilada adicionou-se tioanisol, deixou-se a reação a decorrer durante vinte e quatro horas à temperatura ambiente (esquema 2.11), não sendo necessário qualquer purificação adicional, confirmou-se através da análise do espectro de  $^1\text{H}$ -RMN que se tinha obtido o produto desejado **23** com um rendimento de 98%.

A segunda etapa consiste em colocar o composto **23** em éter seco e adicionar solução de tetrametilbenzeno e anidrido trifluorometanossulfónico, deixou-se a reação a decorrer durante uma hora a 0°C. Pela análise do espectro de  $^1\text{H}$ -RMN conclui-se que se tinha obtido o produto desejado **24** com um rendimento de 92%.

A reação de alquilação com o reagente **24** consiste em colocar **3** em dois equivalentes de LDA, adicionando de seguida um equivalente e meio de reagente **24** e HMPA em solução, usando THF seco como solvente, deixou-se a reação decorrer durante duas horas, deixando a temperatura subir de -78 °C até 0 °C. Pela análise do espectro de  $^1\text{H}$ -RMN confirmou-se que se obteve o produto desejado **4**, com um rendimento de 28%, o que se pode explicar pela presença de inicial e de um subproduto. No espectro de  $^1\text{H}$ -RMN é fundamental para confirmar o sucesso da reação, o aparecimento de um singuleto

a  $\delta$  4.22 ppm que integra para um próton, referente a um CH do CHCOSEt e um singuleto  $\delta$  1.68 ppm que integra para três prótons correspondente ao CH<sub>3</sub> introduzido pela monometilação. Também se tentou esta reação com LHMDs, nas mesmas condições da reação anterior, porém através da análise do espectro de <sup>1</sup>H-RMN conclui-se que não se tinha obtido o produto desejado.

Para além das reações descritas anteriormente, fez-se a troca do contra-íão do reagente **24**.



Esquema 2.12- Troca do contra-íão do reagente **24**.

Para a reação de troca do contra-íão do reagente **24**, colocou-se o mesmo em éter seco e adicionou-se ácido tetrafluorobórico, deixou-se a reação a decorrer durante trinta minutos a -78°C (esquema 2.12), sem qualquer purificação adicional obteve-se o produto desejado **25** com um rendimento de 70%.

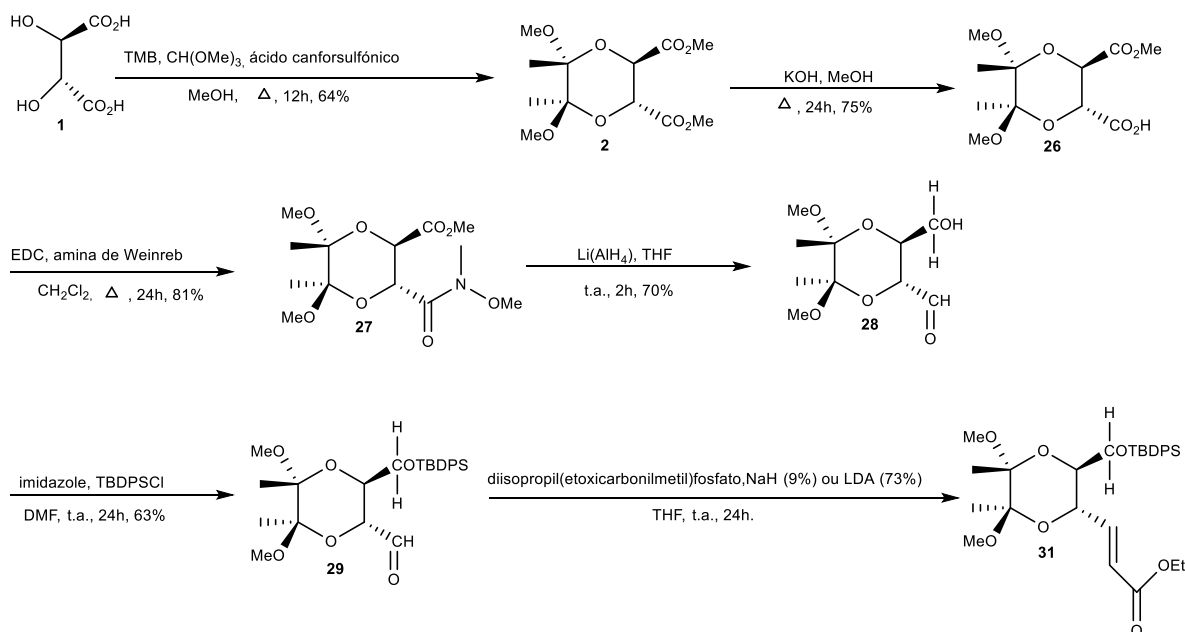
Esta reação tem como finalidade tornar o reagente mais reativo de forma a se aumentar o rendimento da reação de alquilação.

Com essa finalidade fez-se a reação de alquilação com o reagente **25** usando as mesmas condições utilizadas para a alquilação com o reagente **24**, porém através da análise do espectro de <sup>1</sup>H-RMN conclui-se que não se tinha obtido o produto desejado.

Uma vez que a reação para a obtenção do composto **4**, foi conseguida com sucesso com o reagente **24**, embora com um rendimento baixo, pode concluir-se que o primeiro objetivo da síntese foi cumprido com sucesso, porém ao fim de várias tentativas.

## 2.2 Estudo da síntese do (+) -Vibsanin B

De modo a cumprir os objetivos propostos para a síntese do (+) -Vibsanin B, elaborou-se uma via de síntese modelo partindo de **2** (esquema 2.13). A criação deste modelo, deve-se ao facto de a síntese do composto **4** apresentar rendimentos baixos e envolver vários passos, incluindo a síntese do reagente **24**, pelo que se torna mais rentável, otimizar a síntese a partir do composto **2** e depois aplicá-la ao composto **4**.



Esquema 2.13- Via de síntese modelo seguida para a otimização da síntese do (+) -Vibsanin B.

Na síntese do monoácido **26** seguiu-se o procedimento descrito<sup>26</sup>, fazendo a hidrólise de um dos ésteres metílicos para ácido carboxílico. Para tal fez-se reagir **2** com KOH, usando metanol seco como solvente, e colocando a mistura reacional sob refluxo durante duas horas e meia. O sucesso da síntese foi comprovado pela análise dos espectros de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C-RMN, com um rendimento de 75%. Sendo fundamental no espectro de <sup>1</sup>H-RMN do produto o desaparecimento de dois singletos a δ 4.54 ppm que integra para dois prótons, referente a dois CH dos CHCO<sub>2</sub>Me e a δ 3.77 ppm que integra para seis prótons, referentes a dois CH<sub>3</sub> dos CO<sub>2</sub>Me, e consequente aparecimento de um singlete a δ 3.78 ppm que integra para três prótons, referente a um CH<sub>3</sub> do CO<sub>2</sub>Me, e ainda dois dubletos a δ 4,60 ppm e a δ 4.47 ppm, que integram para um próton, referentes um CH do CHCO<sub>2</sub>H e do CHCO<sub>2</sub>Me.

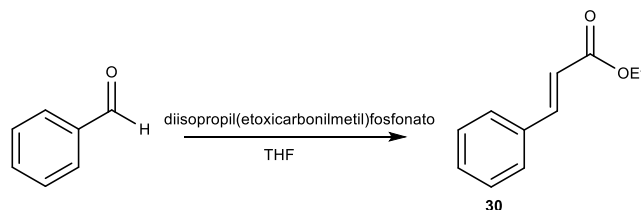
Para a síntese do hidroxialdeído **28**, fez-se a amida de Weinreb **27** a partir do monoácido **26**. A reação de formação da amida de Weinreb consiste em colocar o **26** em diclorometano seco e adicionar EDC que tem como função ativar o ácido carboxílico para se ligar à amina, e *N,O*-Dimetilhidroxilamina cloridrato, deixando-se a reação decorrer vinte e quatro horas sob refluxo. Através da análise do espectro de <sup>1</sup>H-RMN, confirmou-se que se tinha obtido o produto **27** com um rendimento de 81%. No espectro de <sup>1</sup>H-RMN do produto confirmou-se o aparecimento dois singletos a δ 3.73 ppm e a δ 3.21 ppm que integram para três prótons, referentes a dois CH<sub>3</sub> de NCH<sub>3</sub>OMe. Através da redução da amida de Weinreb e éster metílico **27**, adicionando a este hidreto de lítio e alumínio em THF seco, deixou-se a reação a decorrer durante duas horas à temperatura ambiente, obtendo-se o hidroxialdeído **28** com um rendimento de 70%. Não se realizou purificação deste composto, pois observou-se que o produto se degradava na purificação. A amida de Weinreb e subsequente redução com hidreto de lítio e alumínio é um método eficiente para a síntese de aldeídos.

Para a obtenção do composto **31**, a partir do composto **28** é necessário fazer uma proteção do álcool primário, adicionando a este imidazol e TBDPSCI em DMF seco, deixando-se a reação a decorrer durante vinte e quatro horas à temperatura ambiente, obteve-se o composto protegido na forma de sililéter **29** com um rendimento de 63%. No espectro de <sup>1</sup>H-RMN são visíveis dois dubletos a δ 9.71 ppm que integra para um próton, referente ao próton do aldeído e δ 4.31 ppm que integra para um próton, referente a um CH do CHHCO, quatro multipletos a δ 7.76-7.66 ppm e a δ 7.44-7.32 ppm, que integram



para quatro prótons e seis prótons referentes aos CH dos fenilos e a  $\delta$  3.87-3.82 ppm e a  $\delta$  3.19-3.14 ppm, que integram para um próton referentes ao CH<sub>2</sub> do CH<sub>2</sub>OTBDPS, um quarteto a  $\delta$  4.11 ppm, com integração de um próton correspondente a um CH do CHCH<sub>2</sub>OTBDPS e um singulto a  $\delta$  1.04 ppm, com integração de nove prótons, referente a três CH<sub>3</sub> do TBDPS.

Antes de se realizar a síntese do composto **31**, testou-se a reação de Wittig com benzaldeído.



Esquema 2.14- Síntese do composto **30**.

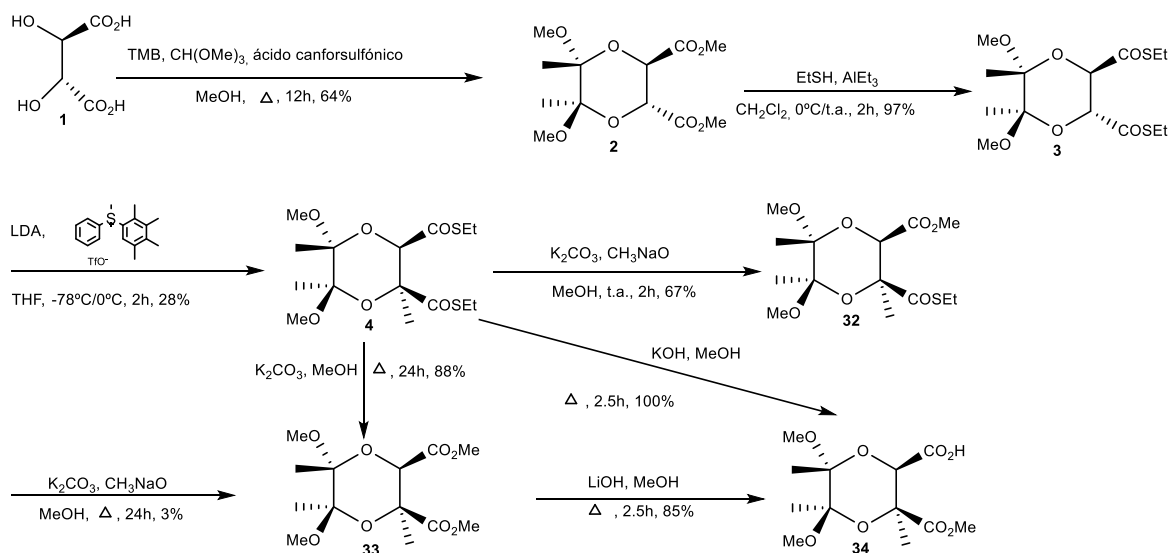
A uma solução de diisopropil(etoxicarbonilmetil)fosfato em THF seco, adicionou-se hidreto de sódio, passados 45 minutos adicionou-se uma solução de benzaldeído, em THF seco e deixou-se a reação decorrer durante vinte e quatro horas, à temperatura ambiente. Através da análise do espectro de <sup>1</sup>H-RMN, confirmou-se que se tinha obtido o produto **30** com um rendimento de 97%.

A síntese do composto **31**, foi realizada com duas bases diferentes, NaH e LDA.

A uma solução de diisopropil(etoxicarbonilmetil)fosfato em THF seco, adicionou-se hidreto de sódio ou LDA, passados 45 minutos adicionou-se uma solução do composto **29** em THF seco e deixou-se a reação a decorrer durante vinte e quatro horas, à temperatura ambiente. Através da análise do espectro de <sup>1</sup>H-RMN, confirmou-se que se tinha obtido o produto **31** com um rendimento de 9% para a reação feita com NaH e 73% para a reação feita com LDA. No espectro de <sup>1</sup>H-RMN são visíveis dois dubletos de dubletos a  $\delta$  7.03ppm e a  $\delta$  6.23 ppm, que integram para um próton, referentes a um CH do CH=CH, um dubleto de dubleto de dubletos a  $\delta$  4.47 ppm, que integra para um protã, referente ao CH do CHCH=CHCOOEt, um multiplete a  $\delta$  4.26-4.14 ppm que integra para dois prótons, correspondente a um CH<sub>2</sub> do OEt) e um triplete a  $\delta$  1.28 ppm, que integra para três prótons, correspondente a um CH<sub>3</sub> do OEt.

Devido à falta de tempo para se continuar o estudo da síntese, aplicou-se este modelo ao composto **4**, pois esta via sintética mostrou ser eficaz e apresentou bons rendimentos.

## Capítulo 2 – Apresentação e Discussão de Resultados



Esquema 2.15- Via de síntese para a obtenção do (+) -Vibsanin B.

A preparação dos compostos **32** e **33** é feita através de uma transesterificação a partir do composto **4**.

A uma solução do composto **4** em metanol seco adicionou-se metóxido de sódio e carbonato de potássio, deixou-se decorrer a reação duas horas à temperatura ambiente. Através da análise do espectro de  $^1\text{H}$ -RMN confirmou-se que se tinha obtido o composto **32** com um rendimento de 67%.

A reação do composto **33** a partir do composto **32** é feita sob as mesmas condições referidas anteriormente, porém deixou-se a reação decorrer durante vinte e quatro horas sob refluxo. Através da análise do espectro de  $^1\text{H}$ -RMN confirmou-se que se tinha obtido o composto **33** com um rendimento de 3%. Pelo que ao repetir-se a reação, mas partindo do composto **4** em metanol seco adicionou-se carbonato de potássio e deixou-se a reação a decorrer vinte e quatro horas sob refluxo. Através da análise do espectro de  $^1\text{H}$ -RMN confirmou-se que se tinha obtido o composto **33** com um rendimento de 88%. Concluindo-se assim que o aumento do tempo e da temperatura da reação aumenta o rendimento.

Partindo do composto **33**, através de uma reação de hidrólise obteve-se o composto **34**. A uma solução do composto **33** em metanol seco adicionou-se uma solução de hidróxido de lítio em metanol seco, após duas horas e meia sob refluxo, obteve-se o produto **34** com um rendimento de 85%. Experimentou-se ainda a hidrólise do composto **4** em metanol seco adicionando hidróxido de potássio, deixou-se a reação a decorrer durante duas horas e meia sob refluxo. Através da análise de  $^1\text{H}$ -RMN confirmou-se o sucesso da reação com um rendimento de 100%. Concluindo-se assim que as condições para a obtenção do composto **34** a partir do composto **4** são as que apresentam melhores resultados, confirmando-se assim que o modelo funciona na síntese do composto. Devido à falta de tempo não foi possível realizar os passos seguintes da síntese.

# **Capítulo 3**

## **Conclusão**



### 3 Conclusão

O principal objetivo deste trabalho foi usar um 1,2-diacetal derivado do ácido tartárico para a síntese assimétrica de um produto natural, o (+)-Vibsanin B. Para a síntese do (+)-Vibsanin B, partiu-se de um bis-tioéster **3** que foi obtido a partir de um 1,2-diacetal derivado do ácido (*L*)-tartárico, num total de dois passos. Um dos passos chave desta síntese consiste numa reação de monoalquilação deste bis-tioéster, que testada com diferentes halogenetos, porém só teve sucesso com o reagente **17**, obtendo-se o composto **4** monoalquilado com um rendimento de 28%. A fim de se perceber se a formação do enolato estava a ser realizada com sucesso, tentou-se fazer a deuteração do composto **3** com ácido acético e metanol deuterado, porém sem sucesso, através destes resultados pode-se concluir que a formação do enolato intermediário não estava a ser realizada com sucesso, isto pode ser explicado pela presença de água no sistema reacional, ou pela falta de experiência do operador, tendo em conta que a formação do enolato é uma reação extremamente sensível à presença de água, sendo necessário trabalhar em atmosfera inerte. Como alternativa, também se tentou fazer a proteção dos carbonilos para de seguida fazer a monoalquilação. A reação de proteção dos carbonilos foi feita com sucesso, obtendo-se o composto monossililado **19** e dissililado **18**, com rendimentos de 22% e 19%, respetivamente, contudo a metilação destes não foi possível.

De modo a cumprir os objetivos propostos para a síntese do (+)-Vibsanin B, elaborou-se uma via de síntese modelo partindo do 1,2-diacetal do ácido (*L*)-tartárico **2**, com o objetivo de ser posteriormente aplicada ao composto **4**. A criação deste modelo, deve-se ao facto de a síntese do composto **4** apresentar rendimentos baixos e envolver vários passos.

O primeiro passo deste modelo consiste na hidrólise de **2** e consequente formação do monoácido **26**; o segundo na formação da amida de Weinreb **27**; o terceiro passo consiste na redução da amida de Weinreb e éster metílico e consequente formação do hidroxialdeído **28**, que foi de seguida protegido na forma de sililéter (**29**); e por fim, uma reação de Wittig (**31**). Este modelo de síntese mostrou ser eficaz e apresentou bons rendimentos, com um rendimento global de 12%, tendo sido por isso aplicado ao composto **4**. Porém devido à escassez de tempo apenas se fez a hidrólise do composto **4** para monoácido **34** com um rendimento de 100%.

Para se obter a síntese total do composto pretendido, ficaram a faltar passos da síntese, entre os quais uma redução, uma reação aldólica, uma ciclização e uma reação de Mitsunobu.

Através dos resultados obtidos durante este trabalho pode concluir-se que os 1,2-diacetais aparentam ser bons materiais de partida para a síntese assimétrica de produtos naturais, pois apresentam controlo de reatividade de várias reações, através da sua memória quiral, e podem ser submetidos a reações de monoalquilação de forma estereosseletiva com sucesso.



# **Capítulo 4**

## **Procedimento Experimental**





## 4 Procedimento Experimental

### 4.1 Condições Gerais

#### 4.1.1 Métodos para a Caracterização e Purificação dos Compostos

A evolução das sínteses foi acompanhada através de TLC, os compostos foram purificados por cromatografia em coluna *flash*, cromatografia em camada fina preparativa ou por destilação de Kulgelrohr. A pureza dos compostos foi verificada por TLC e por  $^1\text{H}$ -RMN e  $^{13}\text{C}$ -RMN, a caracterização dos mesmos foi realizada  $^1\text{H}$ -RMN e  $^{13}\text{C}$ -RMN.

**Cromatografia em camada fina analítica (TLC):** Placas de alumínio com sílica gel Merck 60 GF<sub>254</sub>. As manchas correspondentes aos compostos foram identificadas por revelação à radiação ultravioleta (254 nm) e de seguida por imersão numa solução de ácido fosfomolibdénico em etanol.

**Cromatografia em camada fina preparativa:** em sílica gel Merck 60 F<sub>254</sub>.

**Cromatografia em coluna *flash*:** em sílica gel Merck 60.

**Destilação de Kulgelrohr:** realizadas num aparelho de marca Büchi, de modelo Glass Oven B-585.

**Espectros de  $^1\text{H}$ -RMN:** os espectros de  $^1\text{H}$ -RMN foram realizados usando como solvente clorofórmio deuterado padrão. O valor dos desvios químicos está expresso em ppm e foi usado como padrão o tetrametilsilano (0 ppm). A aquisição dos espectros foi feita num aparelho Bruker 400 a uma frequência de 400 MHz.

**Espectros de  $^{13}\text{C}$ -RMN:** foram realizados nas mesmas condições que os espectros de  $^1\text{H}$ -RMN mas a uma frequência de 100 MHz.

#### 4.1.2 Reagentes e Solventes

Todos os solventes usados foram previamente destilados no laboratório.

**Brometo de Benzilo:** destilou-se a pressão reduzida.

**Diclorometano seco:** refluxou-se com pentóxido de fósforo em atmosfera inerte de árgon durante 2 a 4 horas, sendo depois mantido em baixo refluxo. Foi destilado imediata antes de cada utilização.

**Diisopropietilamina seca:** destilou-se a pressão reduzida sobre hidreto de cálcio e foi mantida a uma temperatura de 0 °C.

**Diisopropilamina seca:** destilou-se a pressão reduzida sobre hidreto de cálcio e foi mantida a uma temperatura de 0 °C.

**Dimetilformamida seca:** destilou-se a pressão reduzida sobre hidreto de cálcio.

**Etanotiol:** destilou-se à pressão atmosférica.

**HMPA:** destilou-se a pressão reduzida.

**Iodeto de Alilo:** destilou-se a pressão reduzida.

**Iodeto de Metilo:** destilou-se a pressão reduzida.

**Metanol seco:** a 100 mL de metanol destilado adicionou-se 5 g de magnésio (seco previamente na estufa) e uma quantidade mínima de iodo. Aqueceu-se sob refluxo até o magnésio ter reagido por completo. De seguida, adicionou-se 900 mL de metanol destilado e manteve-se sob refluxo durante 3 horas, sendo de seguida destilado novamente.

**Tetrahidrofurano seco:** manteve-se em hidreto de cálcio durante 24 horas, sendo depois destilado. De seguida, refluxou-se sobre fio de sódio e benzofenona até adquirir uma cor violeta e manteve-se em baixo refluxo, sob atmosfera inerte de árgon, sendo destilado apenas antes da sua utilização.

**Tolueno seco:** destilou-se sobre sódio e armazenou-se sobre fio de sódio.

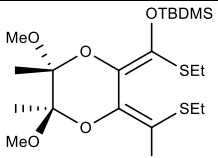
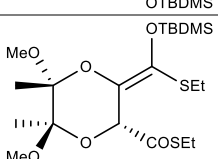
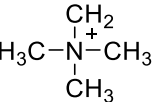
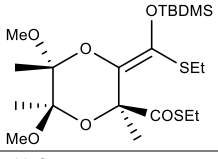
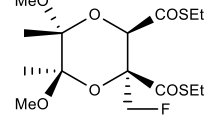
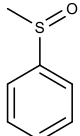
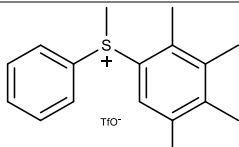
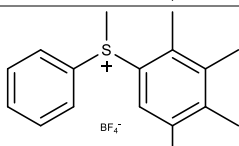
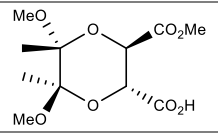
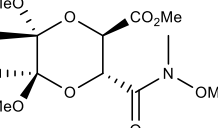
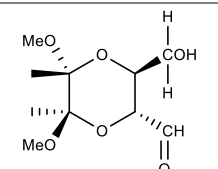
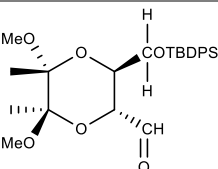
Todas as reações foram realizadas sob atmosfera inerte de árgon.

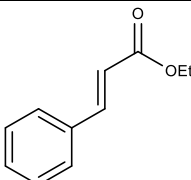
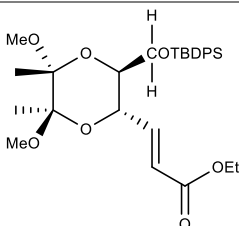
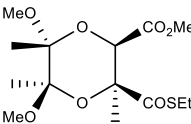
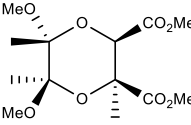
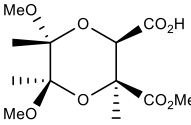
## 4.2 Lista de Compostos

Tabela 4.1– Resumo dos compostos e reagentes sintetizados.

Composto	Nº	Nome	Experiência	Página
	TMB	2,2,3,3-Tetrametoxibutanato	1	
	2	(2R,3R,5R,6R)-5,6-dimetoxi-5,6-dimetil-1,4-dioxano-2,3-dicarboxilato	2	
	3	(etilsulfanil)[(2R,3R,5R,6R)-3-[(etilsulfanil)carbonil]-5,6-dimetoxi-5,6-dimetil-1,4-dioxan-2-il]metanona	3	
	4	(etilsulfanil)[(2S,3R,5R,6R)-3-[(etilsulfanil)carbonil]-5,6-dimetoxi-2,5,6-trimetil-1,4-dioxan-2-il]metanona	6, 7, 8, 29, 30, 32	
	11	[(2S,3R,5R,6R)-2-benzil-3-[(etilsulfanil)carbonil]-5,6-dimetoxi-5,6-dimetil-1,4-dioxan-2-il](etilsulfanil)metanona	4	
	12	(etilsulfanil)[(2S,3R,5R,6R)-3-[(etilsulfanil)carbonil]-5,6-dimetoxi-5,6-dimetil-2-(prop-2-en-1-il)-1,4-dioxan-2-il]metanona	5	
	13	(etilsulfanil)[(2R,3R,5R,6R)-3-[(etilsulfanil)carbonil]-5,6-dimetoxi-5,6-dimetil-2-[(metilsulfanil)metil]-1,4-dioxan-2-il]metanona	9, 10, 12	
	14	iodo(metilsulfanil)metano	11	
	15	2,3-dimetil(2S,3R,5R,6R)-2-benzil-5,6-dimetoxi-5,6-dimetil-1,4-dioxano-2,3-dicarboxilato	13, 14	
	16	(etilsulfanil)[(2S,3R,5R,6R)-3-[(etilsulfanil)carbonil]-5,6-dimetoxi-5,6-dimetil-2,3-Dideutério-1,4-dioxano-2,3bis(carboxilato)]	15, 16, 17	
	17	tert-butildimetilsilil trifluorometanosulfonato (TBDMSOTf)	18	

# Capítulo 4 – Procedimento Experimental

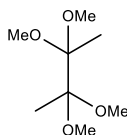
	18	tert-butyl 3-((tert-butildimetilsilil)oxi)etilsulfanilmetilideno-5,6-dimetoxy-2,5,6-trimetil-1,4-dioxan-2-ilideno]etilsulfanilmetoxi]dimetilsilano	19, 20, 24
	19	[(2R,3E,5R,6R)-3-((tert-butildimetilsilil)oxi)etilsulfanilmetilideno-5,6-dimetoxy-2,5,6-trimetil-1,4-dioxan-2-il]etilsulfanilmetanona	19
	20	Fluoreto de tetrametilamônio	21
	21	[(2R,3E,5R,6R)-3-((tert-butildimetilsilil)oxi)etilsulfanilmetilideno-5,6-dimetoxy-2,5,6-trimetil-1,4-dioxan-2-il]etilsulfanilmetanona	22, 23
	22	(etilsulfanil)[(2R,3R,5R,6R)-3-((etilsulfanil)carbonil)-2-(fluorometil)-5,6-dimetoxy-5,6-dimetil-1,4-dioxan-2-il]metanona	25
	23	metanosulfinilbenzeno	26, 27
	24	metil(fenil)(2,3,4,5-tetrametilfenil)sulfânio trifluorometanosulfonato	28
	25	metil(fenil)(2,3,4,5-tetrametilfenil)sulfânio flureto trifluoroborano	31
	26	(2S,3R,5R,6R)-5,6-dimetoxy-3-(metoxicarbonil)-2,5,6-trimetil-1,4-dioxano-2-ácido carboxílico	33
	27	metil (2R,3R,5R,6R)-5,6-dimetoxy-3-[metoxi(metil)carbamoil]-5,6-dimetil-1,4-dioxano-2-carboxilato	34
	28	(2R,3S,5R,6R)-3-(hidroximetil)-5,6-dimetoxy-5,6-dimetil-1,4-dioxano-2-carbaldeido	35
	29	(2R,3S,5R,6R)-3-((tert-butildifenilsilil)oxi)metil}-5,6-dimetoxy-5,6-dimetil-1,4-dioxano-2-carbaldeido	36

	30	etil (2E)-3-fenilprop-2-enoato	37
	31	etil (2E)-3-[(2S,3S,5R,6R)-3-{[(tert-butildifenilsilil)oxi]metil}-5,6-dimetoxi-5,6-dimetil-1,4-dioxan-2-il]prop-2-enoato	38, 39
	32	(etilsulfanil)[(2S,3R,5R,6R)-3-[(etilsulfanil)carbonil]-5,6-dimetoxi-2,5,6-trimetil-1,4-dioxan-2-il]metanona	40
	33	2,3-dimetil (2S,3R,5R,6R)-5,6-dimetoxi-2,5,6-trimetil-1,4-dioxano-2,3-dicarboxilato	41, 42
	34	(2R,3S,5R,6R)-5,6-dimetoxi-3-(metoxicarbonil)-3,5,6-trimetil-1,4-dioxano-2-ácido carboxílico	43,44

### 4.3 Sínteses e Caracterização dos Compostos

#### Experiência 1:

##### Síntese de 2,2,3,3-Tetrametoxibutanato (TMB) <sup>27</sup>



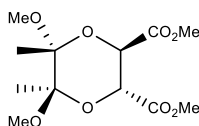
A uma solução de 2,3-dibutanona (22,66 mL; 250 mmol) em metanol seco (33,33 mL) adicionou-se trimetilortoformato (66,73 mL; 610 mmol), seguida de uma solução de ácido sulfúrico (0,5 mL; 9,3 mmol). Após 20 horas sob refluxo, arrefeceu-se a mistura reacional a 0°C e adicionou-se 1g de NaHCO<sub>3</sub> e H<sub>2</sub>O destilada, a mistura foi concentrada sob vácuo. Adicionou-se uma solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> (40 mL) e a fase aquosa foi extraída com éter (3x20mL). Juntou-se as fases orgânicas, secou-se com MgSO<sub>4</sub> anidro e concentrou-se sob vácuo. Após purificação por destilação de Kugelrohr (100 °C/ 30 mmHg), obteve-se um líquido incolor **TMB** (10 g; 21 %).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 3.31 (12H, s, 4 CH<sub>3</sub> dos OMe), 1.32 (6H, s, 2 CH<sub>3</sub> dos metilos).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 103.30 (2C quaternários), 49.67 (4 CH<sub>3</sub> dos OMe), 19.36 (2 CH<sub>3</sub> dos metilos).

#### Experiência 2:

##### Síntese de (2R,3R,5R,6R)-5,6-dimetoxi-5,6-dimetil-1,4-dioxano-2,3-dicarboxilato (**2**)<sup>8</sup>



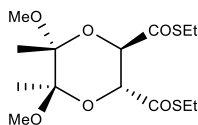
A uma solução de 2,2,3,3-tetrametoxibutano (13,06 g; 73,29 mmol) em metanol seco (25 mL) adicionou-se ácido L-(+)-tartárico (10,00 g; 66,63 mmol), seguido de trimetilortoformato (28,28 g; 29,21 mL) e ácido canforsulfônico (0,62 g; 2,67 mmol). Após 12 horas sob refluxo adicionou-se à mistura reacional, aproximadamente, 2,50 g de NaHCO<sub>3</sub>, até pH 8 e a mistura foi concentrada sob vácuo. Adicionou-se água destilada (20 mL) e a fase aquosa foi extraída com diclorometano (3x20 mL). Juntou-se as fases orgânicas, secou-se com MgSO<sub>4</sub> anidro e concentrou-se sob vácuo. A purificação fez-se por recristalização com uma mistura de (Hexano/Acetato de Etilo -90:10), obtendo-se um sólido branco de **2** (12,40 g; 64 %).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 4.54 (2H, s, 2 CH dos CHCO<sub>2</sub>Me), 3.77 (6H, s, 2 CH<sub>3</sub> dos CO<sub>2</sub>Me), 3.33 (6H, s, 2 CH<sub>3</sub> dos OMe), 1.36 (6H, s, 2 CH<sub>3</sub> dos metilos).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 168.42 (2 C=O dos CO<sub>2</sub>Me), 99.19 (2 C quaternários dos CCH<sub>3</sub>OMe), 68.73 (2 CH dos CHCO<sub>2</sub>Me), 52.49 (2 CH<sub>3</sub> dos CO<sub>2</sub>Me), 48.43 (2 CH<sub>3</sub> dos OMe), 17.30 (2 CH<sub>3</sub> dos metilos).

### Experiência 3:

**Síntese de (etilsulfanil)[(2R,3R,5R,6R)-3-[(etilsulfanil)carbonil]-5,6-dimetoxi-5,6-dimetil-1,4-dioxan-2-il]metanona (3)**<sup>10</sup>



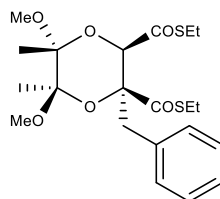
A uma solução de etanotiol (3,18 mL; 42,50 mmol) em diclorometano seco (16 mL), a 0 °C, adicionou-se lentamente trietilalumínio (18,70 mL; 37 mmol; 2M em hexano). Passados 30 minutos adicionou-se solução do dioxano **2** (5,00 g; 17 mmol) em diclorometano seco (16 mL). Após duas horas à temperatura ambiente adicionou-se uma solução de HCl (10 %), até pH 6 e extraiu-se com éter etílico (3x5 mL). Juntou-se as fases orgânicas, secou-se com MgSO<sub>4</sub> anidro e concentrou-se sob vácuo. Por purificação por recristalização (Hexano/Acetato de etilo -90:10) obteve-se um sólido branco de **3** (5,88 g; 97 %).

**<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>): δ 4.48 (2H, s, 2 CH dos CHCOSEt), 3.32 (6H, s, 2 CH<sub>3</sub> dos OMe), 2.92 (4H, q, J=7.4 Hz, 2 CH<sub>2</sub> dos COSEt), 1.37 (6H, s, 2 CH<sub>3</sub> dos metilos), 1.28 (6H, t, J=7.4 Hz, 2 CH<sub>3</sub> dos COSEt).

**<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>): δ 195.88 (2 C=O dos COSEt), 99.57 (2 C quaternários dos CCH<sub>3</sub>OMe), 74.26 (, 2 CH dos CHCOSEt), 48.49 (2 CH<sub>3</sub> dos OMe), 22.89 (2 CH<sub>2</sub> do COSEt), 17.35 (2 CH<sub>3</sub> dos metilos), 14.22 (2 CH<sub>3</sub> dos COSEt).

### Experiência 4:

**Síntese de [(2S,3R,5R,6R)-2-benzil-3-[(etilsulfanil)carbonil]-5,6-dimetoxi-5,6-dimetil-1,4-dioxan-2-il](etilsulfanil)metanona (11)**<sup>11</sup>



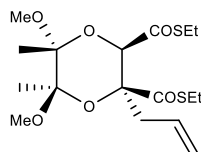
A uma solução de 1,1,1,3,3,3-hexadetiildisilazida de lítio (0,84 mL; 0,84 mmol; 1M) em THF seco (2 mL), a -78 °C, adicionou-se dioxano bis-tioéster **3** (100 mg; 0,28 mmol). Passados 45 minutos adicionou-se uma solução de brometo de benzilo destilado (0,06 mL; 0,56 mmol) e HMPA (0,29 mL) em THF seco (1 mL). Após duas 2 horas, de -78 °C a 0 °C, adicionou-se uma solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl (2,5 mL) e extraiu-se com acetato de etilo (3x5 mL). Juntou-se as fases orgânicas, secou-se com MgSO<sub>4</sub> anidro e concentrou-se sob vácuo. Após purificação por cromatografia preparativa (Hexano/Acetato de Etilo -80:20) obteve-se um resíduo viscoso incolor de **11** (29 mg; 24 %).

**$^1\text{H}$ -RMN** ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.43-7.33 (2H, m, 2  $\text{CH}$  do Ph), 7.28-7.20 (3H, m, 3  $\text{CH}$  do Ph), 3.98 (1H, s, 1  $\text{CH}$  do  $\text{CHCOSEt}$ ), 3.38 (1H, d,  $J=14.2$  Hz, 1H do  $-\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 3.33 (3H, s, 1  $\text{CH}_3$  de um OMe), 3.25 (1H, d,  $J=13.4$  Hz,  $-\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 2.96–2.77 (4H, m, 2  $\text{CH}_2$  do COSEt), 2.83 (3H, s, 1  $\text{CH}_3$  de um OMe), 1.34 (3H, s,  $\text{CH}_3$  de um metilo), 1.30 (3H, s, 1  $\text{CH}_3$  de um metilo), 1.29-1.23 (6H, m, 2  $\text{CH}_3$  do COSEt).

**$^{13}\text{C}$ -RMN** ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  199.28 (1  $\text{C}=\text{O}$  de um COSEt), 198.85 (1  $\text{C}=\text{O}$  de um COSEt), 135.94 (1C quaternário do -Ph), 130.99 (2  $\text{CH}$  do -Ph), 127.62 (2  $\text{CH}$  do -Ph), 126.70 (1  $\text{CH}$  do -Ph), 100.31 (1C quaternário de um  $\text{CCH}_3\text{OMe}$ ), 99.61 (1C quaternário de um  $\text{CCH}_3\text{OMe}$ ), 82.82 (1C quaternário do  $\text{CCH}_2\text{PhCOSEt}$ ), 73.20 (1  $\text{CH}$  do  $\text{CHCOSEt}$ ), 51.65 (1  $\text{CH}_3$  de um OMe), 47.93 (1  $\text{CH}_3$  de um OMe), 43.22 (1  $\text{CH}_2$  do  $-\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 22.9 (1  $\text{CH}_2$  de um COSEt), 22.00 (1  $\text{CH}_2$  de um COSEt), 17.52 (2  $\text{CH}_3$  dos metilos), 14.48 (1  $\text{CH}_3$  de um COSEt), 14.11 (1  $\text{CH}_3$  de um COSEt).

### Experiência 5:

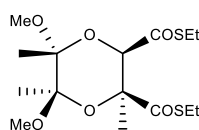
**Tentativa de Síntese de (etilsulfanil)[(2S,3R,5R,6R)-3-[(etilsulfanil)carbonil]-5,6-dimetoxi-5,6-dimetil-2-(prop-2-en-1-il)-1,4-dioxan-2-il]metanona (12)<sup>11</sup>**



A uma solução de diisopropilamina (0,07 mL; 0,50 mmol) em THF seco (2 mL), a 0 °C, adicionou-se lentamente *n*-BuLi (0,28 mL; 0,44 mmol; 1,6M em THF). Passados 15 minutos colocou-se a mistura reacional a –78 °C e adicionou-se uma solução do dioxano bis-tioéster **3** (100 mg; 0,28 mmol) em THF seco (1,5 mL). Passados 45 minutos adicionou-se uma solução de iodeto de alilo destilado (0,02 mL; 0,28 mmol) e HMPA (0,29 mL) em THF seco (1 mL). Após duas 2 horas, de –78 °C a 0 °C, adicionou-se uma solução saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (2,5 mL) e extraiu-se com acetato de etilo (3x5 mL). Juntou-se as fases orgânicas, secou-se com  $\text{MgSO}_4$  anidro e concentrou-se sob vácuo. Após purificação por cromatografia em coluna *flash* (Hexano/Acetato de Etilo –80:20) concluiu-se que não se tinha obtido o produto desejado.

### Experiência 6:

**Síntese de (etilsulfanil)[(2S,3R,5R,6R)-3-[(etilsulfanil)carbonil]-5,6-dimetoxi-2,5,6-trimetil-1,4-dioxan-2-il]metanona (4)<sup>11</sup>**

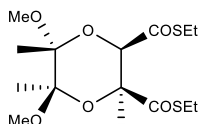




A uma solução de diisopropilamina (0,04 mL; 0,31 mmol) em THF seco (1 mL), a 0 °C, adicionou-se lentamente *n*-BuLi (0,16 mL; 0,25 mmol; 1,6M em THF). Passados 15 minutos colocou-se a mistura reacional a -78 °C e adicionou-se uma solução do dioxano bis-tioéster **3** (100 mg; 0,28 mmol) em THF seco (1,5 mL). Passados 45 minutos adicionou-se uma solução de iodeto de metilo destilado (0,03 mL; 0,56 mmol) e HMPA (0,29 mL) em THF seco (1 mL). Após duas 2 horas, de -78 °C a 0 °C, adicionou-se uma solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl (2,5 mL) e extraiu-se com acetato de etilo (3x5 mL). Juntou-se as fases orgânicas, secou-se com MgSO<sub>4</sub> anidro e concentrou-se sob vácuo. Após purificação por cromatografia em coluna *flash* (Hexano/Acetato de Etilo -95:5 e 90:10) conclui-se que não se obteve o produto desejado.

#### Experiência 7:

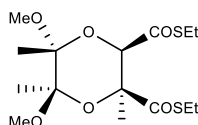
##### **Tentativa de Síntese de (etilsulfanil)[(2S,3R,5R,6R)-3-[(etilsulfanil)carbonil]-5,6-dimetoxi-2,5,6-trimetil-1,4-dioxan-2-il]metanona (**4**)**



A uma solução de 1,1,1,3,3,3-hexadetiildisilazida de lítio (0,33 mL; 0,33 mmol, 1M) em THF seco (2 mL), a -78 °C, adicionou-se dioxano bis-tioéster **3** (100 mg; 0,28 mmol). Passados 45 minutos adicionou-se uma solução de iodeto de metilo destilado (0,01 mL; 0,56 mmol) e HMPA (0,29 mL) em THF seco (1 mL). Após duas 2 horas, de -78 °C a 0 °C, adicionou-se uma solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl (2,5 mL) e extraiu-se com acetato de etilo (3x5 mL). Juntou-se as fases orgânicas, secou-se com MgSO<sub>4</sub> anidro e concentrou-se sob vácuo. Após purificação por cromatografia em coluna *flash* (Hexano/Acetato de Etilo -80:20) concluiu-se que não se obteve o produto desejado.

#### Experiência 8:

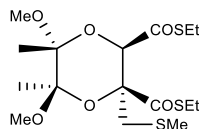
##### **Tentativa de Síntese de (etilsulfanil)[(2S,3R,5R,6R)-3-[(etilsulfanil)carbonil]-5,6-dimetoxi-2,5,6-trimetil-1,4-dioxan-2-il]metanona (**4**)**



A uma solução de 1,1,1,3,3,3-hexadetiildisilazida de lítio (1,4 mL; 1,40 mmol; 1M) em THF seco (2 mL), a -78 °C, adicionou-se dioxano bis-tioéster **3** (100 mg; 0,28 mmol). Passados 45 minutos adicionou-se uma solução de dimetil sulfato (0,26 mL; 2,80 mmol) e HMPA (0,29 mL) em THF seco (1 mL). Após duas 2 horas, de -78 °C a 0 °C, adicionou-se uma solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl (2,5 mL) e extraiu-se com acetato de etilo (3x5 mL). Juntou-se as fases orgânicas, secou-se com MgSO<sub>4</sub> anidro e concentrou-se sob vácuo. Após purificação por cromatografia preparativa (Hexano/Acetato de Etilo -80:20) concluiu-se que não se obteve o produto desejado.

**Experiência 9:**

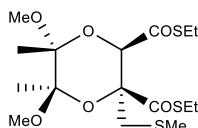
**Tentativa de Síntese de (etilsulfanil)[(2R,3R,5R,6R)-3-[(etilsulfanil)carbonil]-5,6-dimetoxi-5,6-dimetil-2-[(metilsulfanil)metil]-1,4-dioxan-2-il]metanona (13)**



A uma solução de diisopropilamina (0,10 mL; 0,72 mmol) em THF seco (1 mL), a 0 °C, adicionou-se lentamente *n*-BuLi (0,38 mL; 0,66 mmol; 1,6M em THF). Passados 15 minutos colocou-se a mistura reacional a -78 °C e adicionou-se uma solução do dioxano bis-tioéster **3** (100 mg; 0,28 mmol) em THF seco (1,5 mL). Passados 45 minutos adicionou-se uma solução de cloro(metilsulfanil)metano (0,03 mL; 0,42 mmol) e HMPA (0,29 mL) em THF seco (1 mL). Após duas 2 horas, de -78 °C a 0 °C, adicionou-se uma solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2,5 mL) e extraiu-se com acetato de etilo (3x5 mL). Juntou-se as fases orgânicas, secou-se com MgSO<sub>4</sub> anidro e concentrou-se sob vácuo. Após purificação por cromatografia preparativa (Hexano/Acetato de Etilo -80:20) concluiu-se que não se obteve o produto desejado.

**Experiência 10:**

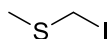
**Tentativa de Síntese de (etilsulfanil)[(2R,3R,5R,6R)-3-[(etilsulfanil)carbonil]-5,6-dimetoxi-5,6-dimetil-2-[(metilsulfanil)metil]-1,4-dioxan-2-il]metanona (13)**



A uma solução de diisopropilamina (0,10 mL; 0,72 mmol) em THF seco (1 mL), a 0 °C, adicionou-se lentamente *n*-BuLi (0,38 mL; 0,66 mmol; 1,6M em THF). Passados 15 minutos colocou-se a mistura reacional a -78 °C e adicionou-se uma solução do dioxano bis-tioéster **3** (100 mg; 0,28 mmol) em THF seco (1,5 mL). Passados 45 minutos adicionou-se uma solução de cloro(metilsulfanil)metano (0,03 mL; 0,42 mmol), iodeto de lítio (70 mg) e HMPA (0,29 mL) em THF seco (1 mL). Após duas 2 horas, de -78 °C a 0 °C, adicionou-se uma solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2,5 mL) e extraiu-se com acetato de etilo (3x5 mL). Juntou-se as fases orgânicas, secou-se com MgSO<sub>4</sub> anidro e concentrou-se sob vácuo. Após purificação por cromatografia preparativa (Hexano/Acetato de Etilo -80:20) concluiu-se que não se obteve o produto desejado.

**Experiência 11:**

**Síntese do iodo(metilsulfanil)metano (14) <sup>23</sup>**



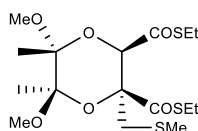
A uma solução de NaI (7,10 g; 47,30 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (10 mL), a 0 °C e adicionou-se lentamente uma solução de cloro(metilsulfanil)metano (4,24 mL; 50,74 mmol). Deixou-se a mistura reacional 6 horas à temperatura ambiente. De seguida lavou-se a mistura com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, filtrou-se e concentrou-se sob vácuo. Sem qualquer purificação adicional obteve-se um líquido viscoso amarelo **14** (5,42 g; 57 %).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 4.38 (3H, s, 1CH<sub>3</sub>), 2.22 (2H, s, 1CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 18.85 (1 CH<sub>3</sub>), 11.42 (1 CH<sub>2</sub>).

### Experiência 12:

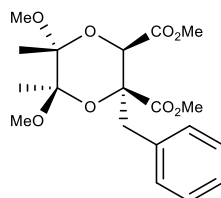
**Tentativa de Síntese de (etilsulfanil)[(2R,3R,5R,6R)-3-[(etilsulfanil)carbonil]-5,6-dimetoxi-5,6-dimetil-2-[(metilsulfanil)metil]-1,4-dioxan-2-il]metanona (13)**



A uma solução de diisopropilamina (0,10 mL; 0,72 mmol) em THF seco (1 mL), a 0 °C, adicionou-se lentamente *n*-BuLi (0,38 mL; 0,66 mmol; 1,6M em THF). Passados 15 minutos colocou-se a mistura reacional a -78 °C e adicionou-se uma solução do dioxano bis-tioéster **3** (100 mg; 0,28 mmol) em THF seco (1,5 mL). Passados 45 minutos adicionou-se uma solução de iodo(metilsulfanil)metano (260 mg; 1,40 mmol) e HMPA (0,29 mL) em THF seco (1 mL). Após duas 2 horas, de -78 °C a 0 °C, adicionou-se uma solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2,5 mL) e extraiu-se com acetato de etilo (3x5 mL). Juntou-se as fases orgânicas, secou-se com MgSO<sub>4</sub> anidro e concentrou-se sob vácuo. Após purificação por cromatografia preparativa (Hexano/Acetato de Etilo -80:20) concluiu-se que não se obteve o produto desejado.

### Experiência 13:

**Tentativa de Síntese de 2,3-dimetil(2S,3R,5R,6R)-2-benzil-5,6-dimetoxi-5,6-dimetil-1,4-dioxano-2,3-dicarboxilato (15)**

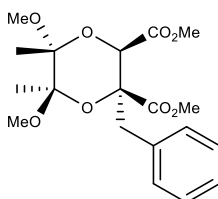


A uma solução de 1,1,1,3,3,3-hexadetiildisilazida de lítio (0,84 mL; 0,84 mmol; 1M) em THF seco (2 mL), a -78 °C, adicionou-se dioxano bis-tioéster **3** (100 mg; 0,28 mmol). Passados 45 minutos adicionou-se uma solução de brometo de benzilo destilado (0,06 mL; 0,56 mmol) e HMPA (0,29 mL) em THF seco (1 mL). Após duas 2 horas, de -78 °C a 0 °C, adicionou-se metanol seco (1 mL). Deixou-se a mistura reacional 2 horas à temperatura ambiente, adicionou-se água destilada (2mL) e extraiu-se

com acetato de etilo (3x5 mL). Juntou-se as fases orgânicas, secou-se com  $\text{MgSO}_4$  anidro e concentrou-se sob vácuo. Após purificação por cromatografia preparativa (Hexano/Acetato de Etilo –70:30) concluiu-se que não se obteve o produto desejado.

#### Experiência 14:

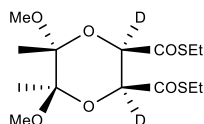
**Síntese de 2,3-dimetil(2S,3R,5R,6R)-2-benzil-5,6-dimetoxi-5,6-dimetil-1,4-dioxano-2,3-dicarboxilato (15)**



A uma solução de 1,1,1,3,3,3-hexadetiildisilazida de lítio (1,4 mL; 1,40 mmol; 1M) em THF seco (2 mL), a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , adicionou-se dioxano bis-tioéster **3** (100 mg; 0,28 mmol). Passados 45 minutos adicionou-se uma solução de brometo de benzilo destilado (0,09 mL; 0,84 mmol) e HMPA (0,29 mL) em THF seco (1 mL). Após duas 2 horas, de  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , adicionou-se metóxido de sódio (30mg; 0,56 mmol) em metanol seco (1 mL). Deixou-se a mistura reacional 2 horas à temperatura ambiente, adicionou-se uma solução de HCl (10%) (2mL) e extraiu-se com acetato de etilo (3x5 mL). Juntou-se as fases orgânicas, secou-se com  $\text{MgSO}_4$  anidro e concentrou-se sob vácuo. Após purificação por cromatografia preparativa (Hexano/Acetato de Etilo –80:20) concluiu-se que não se obteve o produto desejado.

#### Experiência 15:

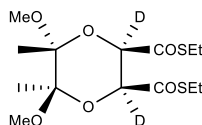
**Tentativa de Síntese de (etilsulfanil)[(2S,3R,5R,6R)-3-[(etilsulfanil)carbonil]-5,6-dimetoxi-5,6-dimetil-2,3-Dideutério-1,4-dioxano-2,3bis(carboxilato)] (16)**



A uma solução de diisopropilamina (0,08 mL; 0,61 mmol) em THF seco (1 mL), a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , adicionou-se lentamente  $n\text{-BuLi}$  (0,36 mL; 0,58 mmol; 1,6M em THF). Passados 15 minutos colocou-se a mistura reacional a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  e adicionou-se uma solução do dioxano bis-tioéster **3** (100 mg; 0,28 mmol) em THF seco (1,5 mL). Passados 45 minutos adicionou-se ácido acético deuterado (1 mL). Após duas 2 horas, de  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , adicionou-se uma solução saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (2,5 mL) e extraiu-se com acetato de etilo (3x5 mL). Juntou-se as fases orgânicas, secou-se com  $\text{MgSO}_4$  anidro e concentrou-se sob vácuo. Após purificação e interpretação dos espectros de  $^1\text{H}$ -RMN concluiu-se que não se obteve o produto desejado.

**Experiência 16:**

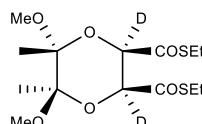
**Tentativa de Síntese de (etilsulfanil)[(2S,3R,5R,6R)-3-[(etilsulfanil)carbonil]-5,6-dimetoxi-5,6-dimetil-2,3-Dideutério-1,4-dioxano-2,3-bis(carboxilato)] (16)**



A uma solução de diisopropilamina (0,08 mL; 0,61 mmol) em THF seco (1 mL), a 0 °C, adicionou-se lentamente *n*-BuLi (0,36 mL; 0,58 mmol; 1,6M em THF). Passados 15 minutos colocou-se a mistura reacional a -78 °C e adicionou-se uma solução do dioxano bis-tioéster **3** (100 mg; 0,28 mmol) em THF seco (1,5 mL). Passados 45 minutos adicionou-se metanol deuterado (1 mL). Após duas 2 horas, de -78 °C a 0 °C, adicionou-se uma solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl (2,5 mL) e extraiu-se com acetato de etilo (3x5 mL). Juntou-se as fases orgânicas, secou-se com MgSO<sub>4</sub> anidro e concentrou-se sob vácuo. Após purificação por cromatografia preparativa (Hexano/Acetato de Etilo -80:20) concluiu-se que não se obteve o produto desejado.

**Experiência 17:**

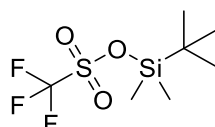
**Tentativa de Síntese de (etilsulfanil)[(2S,3R,5R,6R)-3-[(etilsulfanil)carbonil]-5,6-dimetoxi-5,6-dimetil-2,3-Dideutério-1,4-dioxano-2,3bis(carboxilato)] (16)**



A uma solução de 1,1,1,3,3,3-hexadetiildisilazida de lítio (0,56 mL; 0,56 mmol; 1M) em THF seco (2 mL), a -78 °C, adicionou-se dioxano bis-tioéster **3** (100 mg; 0,28 mmol). Passados 45 minutos adicionou-se metanol deuterado (1mL). Após duas 2 horas, de -78 °C a 0 °C, adicionou-se uma solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl (2,5 mL) e extraiu-se com acetato de etilo (3x5 mL). Juntou-se as fases orgânicas, secou-se com MgSO<sub>4</sub> anidro e concentrou-se sob vácuo. Após purificação por cromatografia preparativa (Hexano/Acetato de Etilo -80:20) concluiu-se que não se obteve o produto desejado.

**Experiência 18:**

**Síntese de tert-butildimetilsilil trifluorometanosulfonato (TBDMSOTf) (17)** <sup>28</sup>



A uma solução de TBDMSCl (2 g; 12,60 mmol) em n-heptano seco (10mL) adicionou-se TfOH (1,16 mL; 130mmol). Após 24 horas sob refluxo, concentrou-se sob vácuo. A purificação fez-se por destilação de Kugelrohr (170°C/ 10mmHg), obteve-se um sólido branco **17** (2,61g; 78%).

**<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.00 (9H, s, 3 CH<sub>3</sub> do C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.47 (6H, s, 2 CH<sub>3</sub> do Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

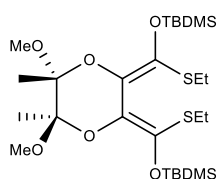
**<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>): δ 118.38 (1C, dd, J= 317.4 Hz, J= 317.4 Hz, CF<sub>3</sub>), 31.84 (1C quaternário, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 24.25 (3 CH<sub>3</sub> do C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -4.28 (2 CH<sub>3</sub> do Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

### Experiência 19:

**Síntese de tert-butil({[(2E,3E,5R,6R)-3-{{[(tert-butildimetilsilil)oxi](etilsulfanil)metilideno}-5,6-dimetoxi-5,6-dimetil-1,4-dioxan-2-ilideno](etilsulfanil)metoxi}}dimetilsilano (18) e de [(2R,3E,5R,6R)-3-{{[(tert-butildimetilsilil)oxi](etilsulfanil)metilideno}-5,6-dimetoxi-2,5,6-trimetil-1,4-dioxan-2-il](etilsulfanil)metanona (19)**

A uma solução de diisopropilamina (0,13 mL; 0,98 mmol) em THF seco (1 mL), a 0 °C, adicionou-se lentamente *n*-BuLi (0,52 mL; 0,84 mmol; 1,6M em THF). Passados 15 minutos colocou-se a mistura reacional a -78 °C e adicionou-se uma solução do dioxano bis-tioéster **3** (100 mg; 0,28 mmol) em THF seco (1,5 mL). Passados 45 minutos adicionou-se uma solução de TBDMSOTf (0,32 mL; 0,14 mmol) e HMPA (0,29 mL) em THF seco (1 mL). Após duas 2 horas, de -78 °C a 0 °C, adicionou-se uma solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2,5 mL) e extraiu-se com acetato de etilo (3x5 mL). Juntou-se as fases orgânicas, secou-se com MgSO<sub>4</sub> anidro e concentrou-se sob vácuo. Após purificação por cromatografia preparativa (Hexano/Acetato de Etilo -90:10) obtiveram-se dois resíduos viscosos incolores, composto **18** (31 mg; 19 %) e composto **19** (29 mg; 22 %).

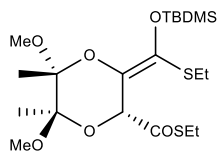
### Composto 18



**<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>): δ 3.32 (6H, s, 2CH<sub>3</sub> dos OMe), 2.85-2.67 (4H, m, 2CH<sub>2</sub> dos COSEt), 1.31 (6H, s, 2CH<sub>3</sub> dos metilos), 1.18 (6H, t, J=7.5 Hz, 2CH<sub>3</sub> dos COSEt), 0.90 (18H, s, 6CH<sub>3</sub> dos Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.14 (6H, s, 2CH<sub>3</sub> do Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.09 (6H, s, 2CH<sub>3</sub> do Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>): δ 136.24 (2 C quaternários dos COSi(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 129.78 (2 C quaternários dos CCH<sub>3</sub>OMe), 101.49 (2 C quaternários dos CCOSi(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 49.90 (2 CH<sub>3</sub> dos OMe), 25.85 (6 CH<sub>3</sub> dos Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.17 (2 C quaternários dos Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.18 (2 CH<sub>2</sub> dos COSEt), 17.54 (2 CH<sub>3</sub> dos COSEt), 14.22 (2 CH<sub>3</sub> dos metilos), -4.68 (2 CH<sub>3</sub> do Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), -4.74 (2 CH<sub>3</sub> do Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

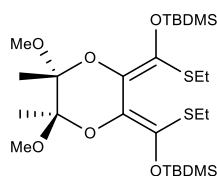
### Composto 19



**<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>): δ 6.73 (1H, s, 1CH do CHCOSEt), 3.41 (3H, s, 1CH<sub>3</sub> de um OMe), 3.31 (3H, s, 1CH<sub>3</sub> de um OMe), 2.86 (2H, q, J=7.4 Hz, 1CH<sub>2</sub> de um dos COSEt), 2.71 (2H, q, J=7.4 Hz, 1CH<sub>2</sub> de um dos COSEt), 1.53 (3H, s, 1CH<sub>3</sub> de um metilo), 1.51 (3H, s, 1CH<sub>3</sub> de um metilo), 1.31 (3H, t, J=7.4 Hz, 1CH<sub>3</sub> dos COSEt), 1.25 (3H, t, J=7.4 Hz, 1CH<sub>3</sub> dos COSEt), 0.87 (9H, s, 3CH<sub>3</sub> do Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.074 (3H, s, 1CH<sub>3</sub> do Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.066 (3H, s, 1CH<sub>3</sub> do Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

### Experiência 20:

**Síntese de tert-butil(1,4-dioxano-2-ilideno)[(etilsulfanil)metilideno]-5,6-dimetoxi-5,6-dimetil-1,4-dioxano-2-ilideno](etilsulfanil)metoxi)dimetilsilano (18)**



A uma solução de diisopropilamina (0,2 mL; 1,54 mmol) em THF seco (1 mL), a 0 °C, adicionou-se lentamente *n*-BuLi (0,87 mL; 1,4 mmol; 1,6M em THF). Passados 15 minutos colocou-se a mistura reacional a -78 °C e adicionou-se uma solução do dioxano bis-tioéster **3** (100 mg; 0,28 mmol) em THF seco (1,5 mL). Passados 45 minutos adicionou-se uma solução de TBDMSOTf (0,32 mL; 1,4 mmol) e HMPA (0,29 mL) em THF seco (1 mL). Após duas 2 horas, de -78 °C a 0 °C, adicionou-se uma solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2,5 mL) e extraiu-se com acetato de etilo (3x5 mL). Juntou-se as fases orgânicas, secou-se com MgSO<sub>4</sub> anidro e concentrou-se sob vácuo. Após purificação por cromatografia preparativa (Hexano/Acetato de Etilo -90:10) obtiveram-se um resíduo viscoso incolor, composto **18** (53 mg; 65 %).

### Experiência 21:

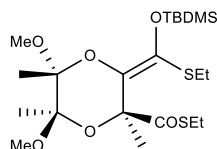
**Síntese de Fluoreto de tetrametilamônio (20)<sup>25</sup>**

A uma solução de hidróxido de tetrametilamônio a 20% (10 mL; 111.35 mmol), adicionou-se lentamente uma solução de ácido fluorídrico 40% até PH 7 e concentrou-se sob vácuo. A purificação fez-se por recristalização com álcool isopropílico, obtendo-se um sólido branco **20** (8,2g; 80%).

**<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>): δ 4.70 (2H, s, 1 CH<sub>2</sub> do CH<sub>2</sub>F), 3.09 (9H, s, 3 CH<sub>3</sub> do N(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

### Experiência 22:

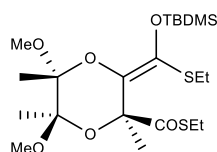
**Tentativa de Síntese de [(2R,3E,5R,6R)-3-[[tert-butildimetilsilil]oxi](etilsulfanil)metilideno}-5,6-dimetoxi-2,5,6-trimetil-1,4-dioxan-2-il](etilsulfanil)metanona (21)**



A uma solução do composto **18** (50 mg; 0,08 mmol), em THF seco (0,50 mL) a 0°C adicionou-se TMAF (8,8 mg; 0,09 mmol) e iodeto de metilo (0,02 mL; 0,43 mmol). Após 1 hora à temperatura ambiente, deixou-se a mistura reacional sob refluxo 12 horas. Adicionou-se uma solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> e extraiu-se com acetato de etilo (3x2 mL). Juntou-se as fases orgânicas, secou-se com MgSO<sub>4</sub> anidro e concentrou-se sob vácuo. Após purificação por cromatografia preparativa (Hexano/Acetato de Etilo –90:10) concluiu-se que não se obteve o produto desejado.

**Experiência 23:**

**Tentativa de Síntese de [(2R,3E,5R,6R)-3-[[tert-butildimetilsilil]oxi](etilsulfanil)metilideno}-5,6-dimetoxi-2,5,6-trimetil-1,4-dioxan-2-il](etilsulfanil)metanona (21)**

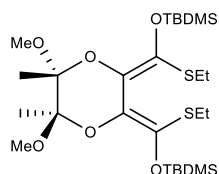


A uma solução de diisopropilamina (0,05 mL; 0,35 mmol) em THF seco (1 mL), a 0 °C, adicionou-se lentamente *n*-BuLi (0,2 mL; 0,32 mmol; 1,6M em THF). Passados 15 minutos colocou-se a mistura reacional a –78 °C e adicionou-se uma solução do composto **19** (30 mg; 0,06 mmol) em THF seco (1 mL). Passados 45 minutos adicionou-se uma solução de iodeto de metilo (20 µL; 0,32 mmol) e HMPA (0,08 mL) em THF seco (1 mL). Após duas 2 horas, de –78 °C a 0 °C, adicionou-se uma solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2,5 mL) e extraiu-se com acetato de etilo (3x2 mL). Juntou-se as fases orgânicas, secou-se com MgSO<sub>4</sub> anidro e concentrou-se sob vácuo. Após purificação por cromatografia preparativa (Hexano/Acetato de Etilo –90:10) concluiu-se que não se obteve o produto desejado.

**Experiência 24:**

**Tentativa de Síntese de tert-butil([[(2E,3E,5R,6R)-3-[[tert-butildimetilsilil]oxi](etilsulfanil)metilideno}-5,6-dimetoxi-5,6-dimetil-1,4-dioxan-2-ilideno](etilsulfanil)metoxi})dimetilsilano (18)**

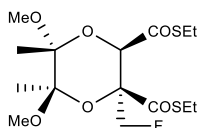




A uma solução de diisopropilamina (0,01 mL; 0,11 mmol) em THF seco (0,5 mL), a 0 °C, adicionou-se lentamente *n*-BuLi (0,06 mL; 0,09 mmol; 1,6M em THF). Passados 15 minutos colocou-se a mistura reacional a -78 °C e adicionou-se uma solução do composto **19** (15 mg; 0,03 mmol) em THF seco (0,5 mL). Passados 45 minutos uma solução de TBDMSOTf (20 µL; 0,09 mmol). Após duas 2 horas, de -78 °C a 0 °C, adicionou-se uma solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> (1 mL) e extraiu-se com acetato de etilo (3x1 mL). Juntou-se as fases orgânicas, secou-se com MgSO<sub>4</sub> anidro e concentrou-se sob vácuo. Após interpretação do espectro de <sup>1</sup>H-NMR conclui-se que não se obteve o produto desejado.

### Experiência 25:

**Síntese de (etilsulfanil)[(2R,3R,5R,6R)-3-[(etilsulfanil)carbonil]-2-(fluorometil)-5,6-dimetoxi-5,6-dimetil-1,4-dioxan-2-il]metanona (22)**



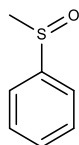
A uma solução de diisopropilamina (0,14 mL; 0,99 mmol) em THF seco (1,5 mL), a 0 °C, adicionou-se lentamente *n*-BuLi (0,52 mL; 0,84 mmol; 1,6M em THF). Passados 15 minutos colocou-se a mistura reacional a -78 °C e adicionou-se uma solução do dioxano bis-tioéster **3** (100 mg; 0,28 mmol) em THF seco (1 mL). Passados 45 minutos adicionou-se uma solução de (fluorometil)(fenil)(2,3,4,5-tetrametilfenil)sulfânio trifluorometanosulfonato (0,35g; 0,84 mmol) e HMPA (0,29 mL) em THF seco (1 mL). Após duas 2 horas, de -78 °C a 0 °C, adicionou-se uma solução de HCl (1M; 2,5 mL) e extraiu-se com acetato de etilo (3x5 mL). Juntou-se as fases orgânicas, secou-se com MgSO<sub>4</sub> anidro e concentrou-se sob vácuo. Após purificação por cromatografia preparativa (Hexano/Acetato de Etilo -90:29 e Hexano/Diclorometano - 10:10) obteve-se um resíduo viscoso incolor **22** (19 mg; 17 %).

**<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>): δ 4.95 (1H, dd, J=45.9 Hz, J=9.9 Hz, 1CH<sub>2</sub> do CH<sub>2</sub>F), 4.70 (1H, s, 1CH do CHCOSEt), 4.62 (1H, dd, J=48.1 Hz, J=10 Hz, 1CH<sub>2</sub> do CH<sub>2</sub>F), 3.32 (3H, s, 1CH<sub>3</sub> de um OMe), 3.28 (3H, s, 1CH<sub>3</sub> de um OMe), 2.97-2.80 (4H, m, 2CH<sub>2</sub> dos COSEt), 1.41 (3H, s, 1CH<sub>3</sub> de um metilo), 1.47 (3H, s, 1CH<sub>3</sub> de um metilo), 1.31-1.22 (6H, m, 2CH<sub>3</sub> dos COSEt).

**<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>): δ 199.08 (1 C=O do COSEt), 195.25 (1C, d, J=5.6 Hz, 1C=O do COSEt), 100.75 (1C quaternário de um CCH<sub>3</sub>OMe), 100.25 (1C quaternário de um CCH<sub>3</sub>OMe), 82.60 (1C, dd, J=185.6 Hz, CCH<sub>2</sub>FCOSEt), 82.57 (1C, dd, J=15.4Hz, 1CH<sub>2</sub> do CH<sub>2</sub>F), 71.34 (1 CH do CHCOSEt), 51.73 (1 CH<sub>3</sub> de um OMe), 48.73 (1 CH<sub>3</sub> de um OMe), 23.16 (1 CH<sub>2</sub> de um COSEt), 22.17 (1 CH<sub>2</sub> de um COSEt), 17.66 (1 CH<sub>3</sub> de um metilo), 17.49 (1 CH<sub>3</sub> de um metilo), 14.38 (1 CH<sub>3</sub> de um COSEt), 14.15 (1 CH<sub>3</sub> de um COSEt).

**Experiência 26:**

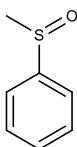
**Tentativa de Síntese de metanosulfinilbenzeno(23)** <sup>29</sup>



A uma solução de tioanisol (9.46 mL; 80 mmol) em metanol (41.67 mL) e água destilada (8.33 mL), a 0°C, adicionou-se N-bromosuccinimida (21.35g, 120 mmol). Após 30 minutos à temperatura ambiente adicionou-se uma solução de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (10%) seguida de uma solução de NaHCO<sub>3</sub> até PH 7-8. Extraíu-se com acetato de etilo (3x40 mL). Juntou-se as fases orgânicas, secou-se com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e concentrou-se sob vácuo. Por purificação por destilação de Kugelrohr (100 °C / 0.4 mmHg) conclui-se que não se obteve o produto desejado.

**Experiência 27:**

**Síntese de metanosulfinilbenzeno(23)**



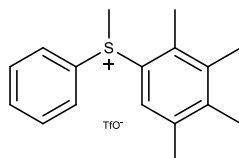
A uma solução de periodato de sódio (12.83g; 60 mmol) em metanol (15mL) e água destilada (15mL), a 0°C adicionou-se tioanisol (4,73 mL; 40 mmol). Após 24h à temperatura ambiente concentrou-se sob vácuo. Extraíu-se com acetato de etilo (3x40 mL). Combinou-se as fases orgânicas, secou-se com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e concentrou-se sob vácuo. Sem qualquer purificação adicional obteve-se um óleo incolor **23** (5,5g; 98%).

**<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.71-7.63 (2H, m, 2CH do Ph), 7.60-7.47 (3H, m, 2CH do Ph), 2.74 (3H, s, 1CH<sub>3</sub> do SCH<sub>3</sub>O).

**<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>): δ 145.7 (1C quaternário do -Ph), 131.07 (1 CH do -Ph), 129.37 (2 CH do -Ph), 123.54 (2 CH do -Ph), 43.87 (1 CH<sub>3</sub> do SCH<sub>3</sub>).

**Experiência 28:**

**Síntese de metil(fenil)(2,3,4,5-tetrametilfenil)sulfânio trifluorometanosulfonato(24)** <sup>29</sup>



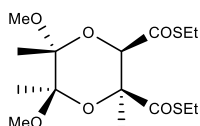
A uma solução do composto **23** (5,4g; 38,49 mmol) em éter seco (110 mL), a  $-78^{\circ}\text{C}$ , adicionou-se uma solução de tetrametilbenzeno (6,2 mL; 41,80 mmol) e anidrido trifluorometanossulfônico (6,9 mL, 41,80 mmol). Após 1 hora a  $0^{\circ}\text{C}$ , adicionou-se água destilada (100 mL), lavou-se a mistura com éter (2x100 mL) e extraiu-se com acetato de etilo (3x100 mL). Juntou-se as fases orgânicas, secou-se com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro e concentrou-se sob vácuo. Sem qualquer purificação adicional obteve-se um sólido branco **24** (14,19 g; 92%).

**$^1\text{H}$ -RMN** ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.78-7.71 (2H, m, 2 $\underline{\text{CH}}$  do Ph), 7.68-7.59 (3H, m, 3 $\underline{\text{CH}}$  do Ph), 7.44 (1H, 1 $\underline{\text{CH}}$  do tetrametilfenilo), 3.61 (3H, s, 1 $\underline{\text{CH}}_3$  do  $\text{SCH}_3$ ), 2.48 (3H, s, 1 $\underline{\text{CH}}_3$  do tetrametilfenilo), 2.40 (3H, s, 1 $\underline{\text{CH}}_3$  do tetrametilfenilo), 2.29 (3H, s, 1 $\underline{\text{CH}}_3$  do tetrametilfenilo), 2.27 (3H, s, 1 $\underline{\text{CH}}_3$  do tetrametilfenilo).

**$^{13}\text{C}$ -RMN** ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  143.25 (1C quaternário aromático), 138.91 (1C quaternário aromático), 138.44 (1C quaternário aromático), 136.17 (1C quaternário aromático), 126.71 (2C, quaternários aromáticos), 133.90 (3  $\underline{\text{CH}}$  aromáticos), 131.35 (2  $\underline{\text{CH}}$  aromáticos), 129.32 (1  $\underline{\text{CH}}$  aromático), 28.73 (1  $\underline{\text{CH}}_3$  do  $\text{SCH}_3$ ), 20.99 (1  $\underline{\text{CH}}_3$  aromático), 17.34 (1  $\underline{\text{CH}}_3$  do aromático), 16.82 (1  $\underline{\text{CH}}_3$  aromático), 16.70 (1  $\underline{\text{CH}}_3$  aromático).

### Experiência 29:

#### Síntese de (etilsulfanil)[(2S,3R,5R,6R)-3-[(etilsulfanil)carbonil]-5,6-dimetoxi-2,5,6-trimetil-1,4-dioxan-2-il]metanona(**4**)

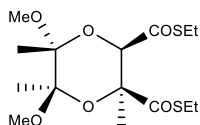


A uma solução de diisopropilamina (0,96 mL; 6 mmol) em THF seco (10 mL), a  $0^{\circ}\text{C}$ , adicionou-se lentamente  $n\text{-BuLi}$  (3,85 mL; 6 mmol; 1,6M em THF). Passados 15 minutos colocou-se a mistura reacional a  $-78^{\circ}\text{C}$  e adicionou-se uma solução do dioxano bis-tioéster **3** (1 g; 2,8 mmol) em THF seco (10 mL). Passados 45 minutos adicionou-se uma solução do composto **24** (1,7g; 4,2 mmol) e HMPA (2,92 mL) em THF seco (10 mL). Após duas 2 horas, de  $-78^{\circ}\text{C}$  a  $0^{\circ}\text{C}$ , adicionou-se uma solução de HCl (30 mL; 1M) e extraiu-se com acetato de etilo (3x5 mL). Juntou-se as fases orgânicas, secou-se com  $\text{MgSO}_4$  anidro e concentrou-se sob vácuo. Após purificação por cromatografia em coluna *flash* (Diclorometano/Hexano –20:10) obteve-se um resíduo viscoso incolor **4** (0,28 g; 28 %).

**$^1\text{H}$ -RMN** ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.22 (1H, s, 1 $\underline{\text{CH}}$  do  $\text{CHCOSEt}$ ), 3.30 (3H, s, 1 $\underline{\text{CH}}_3$  de um OMe), 3.28 (3H, s, 1 $\underline{\text{CH}}_3$  de um OMe), 2.98-2.76 (4H, m, 2 $\underline{\text{CH}}_2$  dos COSEt), 1.68 (3H, s, 1 $\underline{\text{CH}}_3$  de um metilo), 1.41 (3H, s, 1 $\underline{\text{CH}}_3$  dos metilos), 1.31 (3H, s, 1 $\underline{\text{CH}}_3$  de um metilo), 1.28 (3H, t,  $J=5.0$  Hz, 1 $\underline{\text{CH}}_3$  dos COSEt), 1.25 (3H, t,  $J=5.0$  Hz, 1 $\underline{\text{CH}}_3$  dos COSEt).

**Experiência 30:**

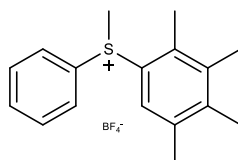
**Tentativa de Síntese de (etilsulfanil)[(2S,3R,5R,6R)-3-[(etilsulfanil)carbonil]-5,6-dimetoxi-2,5,6-trimetil-1,4-dioxan-2-il]metanona(4)**



A uma solução de (0,61 mL; 1,40 mmol; 1M) em THF seco (1 mL), a -78 °C, adicionou-se dioxano bis-tioéster **3** (100 mg; 0,28 mmol). Passados 45 minutos adicionou-se uma solução do composto **24** (0,17 mL; 0,42 mmol) e HMPA (0,29 mL) em THF seco (1 mL). Após duas 2 horas, de -78 °C a 0 °C, adicionou-se uma solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl (2,5 mL) e extraiu-se com acetato de etilo (3x5 mL). Juntou-se as fases orgânicas, secou-se com MgSO<sub>4</sub> anidro e concentrou-se sob vácuo. Após purificação por cromatografia preparativa (Hexano/Acetato de Etilo -80:20) concluiu-se que não se obteve o produto desejado.

**Experiência 31:**

**Síntese de metil(fenil)(2,3,4,5-tetrametilfenil)sulfânio flureto trifluoroborano(25)<sup>29</sup>**

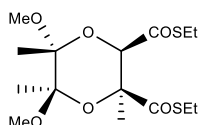


A uma solução do composto **24** (2,312g; 5,6 mmol) em éter seco (46,4 mL), a -78°C, adicionou-se ácido tetrafluorobórico (1,36 mL; 10 mmol). Após 30 minuto a -78°C, filtrou-se o sólido e lavou-se com éter seco (50 mL) a 0°C e concentrou-se sob vácuo. Sem qualquer purificação adicional obteve-se um sólido branco **25** (1,20g; 70%).

Caraterização semelhante à do composto 24.

**Experiência 32:**

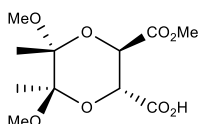
**Tentativa de (etilsulfanil)[(2S,3R,5R,6R)-3-[(etilsulfanil)carbonil]-5,6-dimetoxi-2,5,6-trimetil-1,4-dioxan-2-il]metanona(4)**



A uma solução de diisopropilamina (0,09 mL; 0,67 mmol) em THF seco (1 mL), a 0 °C, adicionou-se lentamente *n*-BuLi (0,38 mL; 0,61 mmol; 1,6M em THF). Passados 15 minutos colocou-se a mistura reacional a -78 °C e adicionou-se uma solução do dioxano bis-tioéster **3** (100 mg; 0,28 mmol) em THF seco (1 mL). Passados 45 minutos adicionou-se uma solução do composto **25** (0,1g; 0,42 mmol) e HMPA (0,29 mL) em THF seco (1 mL). Após duas 2 horas, de -78 °C a 0 °C, adicionou-se uma solução de HCl (30 mL; 1M) e extraiu-se com acetato de etilo (3x5 mL). Juntou-se as fases orgânicas, secou-se com MgSO<sub>4</sub> anidro e concentrou-se sob vácuo. Após purificação por cromatografia em coluna *flash* (Diclorometano/Hexano -20:10) concluiu-se que não se obteve o produto desejado.

### Experiência 33:

**Síntese de (2S,3R,5R,6R)-5,6-dimetoxi-3-(metoxycarbonil)-2,5,6-trimetil-1,4-dioxano-2-ácido carboxílico (26)**<sup>26</sup>



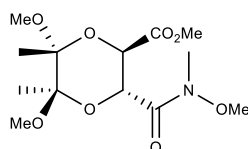
A uma solução do dioxano **2** (5 g; 17 mmol) em MeOH (11,25 mL) à temperatura ambiente, adicionou-se lentamente uma solução de hidróxido de potássio (1,14 g; 20 mmol) em MeOH (9,12 mL). Após 2.30 horas sob refluxo concentrou-se a solução sob vácuo. Extraíu-se a fase aquosa com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x10 mL), adicionou-se uma solução de HCl concentrado até PH 1 e extraíu-se com acetato de etilo (3x10 mL). Juntou-se as fases orgânicas, secou-se com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e concentrou-se sob vácuo. Sem purificação adicional obteve-se um líquido viscoso incolor **26** (3,52g; 75%).

**<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>): 4.60 (1H, d, J=9.8 Hz, 1CH do CHCO<sub>2</sub>H), 4.47 (1H, d, J=9.8 Hz, 1CH do CHCO<sub>2</sub>Me), 3.78 (3H, s, 1CH<sub>3</sub> do CO<sub>2</sub>Me), 3.33 (3H, s, 1CH<sub>3</sub> de um OMe), 3.32 (3H, s, 1CH<sub>3</sub> de um OMe), 1.37 (3H, s, 1CH<sub>3</sub> de um metilo), 1.36 (3H, s, 1CH<sub>3</sub> de um metilo).

**<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>): δ 171.22 (1 C=O do CO<sub>2</sub>H), 168.31 (1 C=O do CO<sub>2</sub>Me), 99.57 (1C, quaternário de um CCH<sub>3</sub>OMe), 99.16 (1C, quaternário de um CCH<sub>3</sub>OMe), 68.90 (1 CH do CHCO<sub>2</sub>H), 68.46 (1 CH do CHCO<sub>2</sub>Me), 52.65 (1 CH<sub>3</sub> do CO<sub>2</sub>Me), 48.47 (1 CH<sub>3</sub> de um OMe), 48.48 (1 CH<sub>3</sub> de um OMe), 17.34 (1 CH<sub>3</sub> de um metilo), 17.31 (1 CH<sub>3</sub> de um metilo).

### Experiência 34:

**Síntese de metil (2R,3R,5R,6R)-5,6-dimetoxi-3-[metoxi(metil)carbamoil]-5,6-dimetil-1,4-dioxano-2-carboxilato(27)**



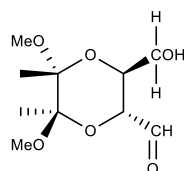
A uma solução do composto **26** (3,30 g; 11 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (22,47 mL), à temperatura ambiente, adicionou-se N-(3-Dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida cloridrato (EDC) (4,21g; 22 mmol) e N,O-Dimetilhidroxilamina cloridrato (2,14 g; 22 mmol). Após 24 horas sob refluxo adicionou-se água destilada (50mL) e extraiu-se com acetato de etilo (3x50 mL). Juntou-se as fases orgânicas, secou-se com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e concentrou-se sob vácuo. Após purificação por cromatografia em coluna *flash* (Hexano/Acetato de Etilo –20:10), obteve-se um resíduo viscoso incolor **27** (2,76 g; 81%).

**<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>): δ 4.87 (1H, d, J=9.9Hz, 1CH do CHCONCH<sub>3</sub>OMe), 4.73 (1H, d, J=10 Hz, 1CH do CHCO<sub>2</sub>Me), 3.77 (3H, s, 1CH<sub>3</sub> do CO<sub>2</sub>Me), 3.73 (3H, s, 1CH<sub>3</sub> do OMe de -NCH<sub>3</sub>OMe), 3.37 (3H, s, 1CH<sub>3</sub> do OMe), 3.35 (3H, s, 1CH<sub>3</sub> do OMe), 3.21 (3H, s, 1CH<sub>3</sub> do -NCH<sub>3</sub>OMe), 1.37 (3H, s, 1CH<sub>3</sub> de um metilo), 1.34 (3H, s, 1CH<sub>3</sub> de um metilo).

**<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>): δ 169.07 (1 C=O do CO<sub>2</sub>Me), 168.19 (1 C=O do CONCH<sub>3</sub>OMe), 99.22 (1 C quaternário de um CCH<sub>3</sub>OMe), 99.08 (1 C quaternário de um CCH<sub>3</sub>OMe), 68.02 (1 CH do CHCO<sub>2</sub>Me), 65.23 (1 CH do CHCONCH<sub>3</sub>OMe), 61.15 (1 CH<sub>3</sub> do OMe do -NCH<sub>3</sub>OMe), 52.23 (1 CH<sub>3</sub> do CO<sub>2</sub>Me), 48.35 (2 CH<sub>3</sub> do OMe), 32.09 (1 CH<sub>3</sub> do NCH<sub>3</sub>OMe), 17.41 (1 CH<sub>3</sub> de um metilo), 17.33 (1 CH<sub>3</sub> de um metilo).

### Experiência 35:

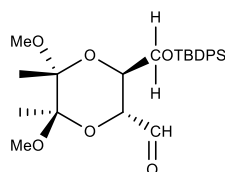
Síntese de (2R,3S,5R,6R)-3-(hidroximetil)-5,6-dimetoxi-5,6-dimetil-1,4-dioxano-2-carbaldeído(**28**)



A uma solução do composto **27** (1,62 g; 5,3 mmol) em THF seco (13 mL), a 0°C, adicionou-se hidreto de lítio e alumínio (1g; 26 mmol). Após 2 horas à temperatura ambiente adicionou-se uma solução de HCl (1M em H<sub>2</sub>O) e extraiu-se com acetato de etilo (3x10 mL). Juntou-se as fases orgânicas, secou-se com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e concentrou-se sob vácuo. Sem qualquer purificação adicional obteve-se um resíduo viscoso incolor **28** (0,96 g; 70%).

### Experiência 36:

Síntese de (2R,3S,5R,6R)-3-[(*tert*-butildifenilsilil)oxi]metil}-5,6-dimetoxi-5,6-dimetil-1,4-dioxano-2-carbaldeído(**29**)



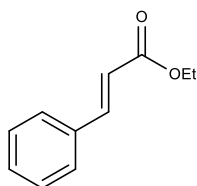
A uma solução do composto **28** (965 mg; 3,7 mmol) em DMF seco (8 mL), à temperatura ambiente, adicionou-se imidazole (620 mg; 9,25 mmol) e tert-butil(cloro)difenilsilano (TBDPSCI) (2 mL, 7,4 mmol). Após 24 horas adicionou-se água destilada (10 mL) e extraiu-se com diclorometano (3x10mL). Juntou-se as fases orgânicas, secou-se com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e concentrou-se sob vácuo. Após purificação por cromatografia em coluna *flash* (Hexano/Acetato de Etilo –80:20), obteve-se um resíduo viscoso incolor **29** (1,07 g; 63%).

**<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>): δ 9.71 (1H, d, J=1.3 Hz, 1CH do HCO), 7.76-7.66 (4H, m, 4CH dos Ph), 7.44-7.32 (6H, m, 6CH dos Ph), 4.31 (1H, d, J=9.8 Hz, 1CH do CHCOH), 4.11 (1H, q, J=7.1Hz, 1CH do CHCH<sub>2</sub>OTBDPS), 3.87-3.82 (1H, m, 1CH<sub>2</sub> do CH<sub>2</sub>OTBDPS), 3.27 (3H, s, 1CH<sub>3</sub> de um OMe), 3.21 (3H, s, 1CH<sub>3</sub> de um OMe), 3.19-3.14 (1H, m, 1CH<sub>2</sub> do CH<sub>2</sub>OTBDPS), 1.38 (3H, s, 1CH<sub>3</sub> de um metilo), 1.30 (3H, s, 1CH<sub>3</sub> de um metilo), 1.04 (9H, s, 3CH<sub>3</sub> do TBDPS).

**APT-RMN** (CDCl<sub>3</sub>): δ 198.59 (1C, 1C=O do COH), 135.76 (3C, 3CH de um Ph), 135.63 (3C, 3CH de um Ph), 133.36 (1C, quaternário de fenilo), 133.13 (1C, quaternário de fenilo), 127.70 (2C, 2CH de um Ph), 127.64 (2C, 2CH de um Ph), 98.93 (1C, quaternário de um CCH<sub>3</sub>OMe), 98.58 (1C, quaternário de um CCH<sub>3</sub>OMe), 74.30 (1C, 1CH do CHCOH), 68.27 (1C, 1CH do CHCH<sub>2</sub>OTBDPS), 63.34 (1C, 1CH<sub>2</sub> do CH<sub>2</sub>OTBDPS), 48.19 (1C, 1CH<sub>3</sub> de um OMe), 48.00 (1C, 1CH<sub>3</sub> de um OMe), 26.68 (3C, 3CH<sub>3</sub> do OTBDPS), 19.26 (1C, quaternário do OTBDPS), 17.49 (1C, 1CH<sub>3</sub> de um metilo), 17.38 (1C, 1CH<sub>3</sub> de um metilo).

### Experiência 37:

#### Síntese de etil (2E)-3-fenilprop-2-enoato (**30**)



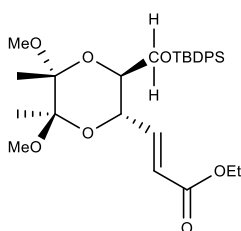
A uma solução de diisopropil(etoxicarbonilmetil)fosfonato (0,16 mL; 0,7 mmol) em THF seco (0,5 mL), a 0 °C, adicionou-se hidreto de sódio (0,016 mg; 0,7mmol). Passados 45 minutos adicionou-se uma solução de benzaldeído (0,048 mL; 0,47 mmol) em THF seco (0,5 mL). Após 24 horas, à temperatura ambiente adicionou-se uma solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl (1 mL) e extraiu-se com diclorometano (3x2 mL). Juntou-se as fases orgânicas, secou-se com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e concentrou-se sob vácuo. Após purificação por cromatografia preparativa (Hexano/Acetato de Etilo –80:20), obteve-se um resíduo viscoso incolor **30** (0,08 g; 97%).

**<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.68 (1H, d, J=16 Hz, 1CH do CH=CH), 7.55-7.48 (2H, m, 2CH do Ph) 7.40-7.33 (3H, m, 3CH do Ph), 6.43 (1H, d, J=16 Hz, 1 CH do CH=CH), 4.26 (2H, q, J=7.1 Hz, 1CH<sub>2</sub> do OEt), 1.33 (3H, t, J=7.1 Hz, 1CH<sub>3</sub> do OEt).

**<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>): δ 166.96 (1 C=O do COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 144.56 (1 CH do CH=CH), 134.47 (1C, quaternário do Ph), 130.21 (2 CH do Ph), 128.87 (2 CH do Ph), 128.04 (1 CH do Ph), 118.38 (1 CH do CH=CH), 60.47 (1 CH<sub>2</sub> do OEt), 14.32 (1 CH<sub>3</sub> do OEt).

### Experiência 38:

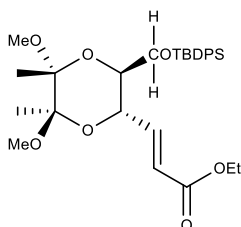
**Tentativa de Síntese de etil (2E)-3-[(2S,3S,5R,6R)-3-[[tert-butildifenilsilil]oxi]metil]-5,6-dimetoxi-5,6-dimetil-1,4-dioxan-2-il]prop-2-enoato (31)**



A uma solução de diisopropil(etoxycarbonilmetil)fosfonato (0,034 mL; 0,15 mmol) em THF seco (0,5 mL), a 0 °C, adicionou-se hidreto de sódio (3,5 mg; 0,15mmol). Passados 45 minutos adicionou-se uma solução do composto **29** (49 mg; 0,1 mmol) em THF seco (0,5 mL). Após 24 horas, à temperatura ambiente adicionou-se uma solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl (1 mL) e extraiu-se com diclorometano (3x2 mL). Juntou-se as fases orgânicas, secou-se com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e concentrou-se sob vácuo. Após purificação por cromatografia preparativa (Hexano/Acetato de Etilo –80:20 e Hexano/Diclorometano – 10:10) obteve-se um resíduo viscoso incolor **31** (0,005 g; 9%).

### Experiência 39:

**Síntese de etil (2E)-3-[(2S,3S,5R,6R)-3-[[tert-butildifenilsilil]oxi]metil]-5,6-dimetoxi-5,6-dimetil-1,4-dioxan-2-il]prop-2-enoato (31)**



A uma solução de diisopropilamina (0,25 mL; 1,7 mmol) em THF seco (3 mL), a 0 °C, adicionou-se lentamente *n*-BuLi (0,88 mL; 1,4 mmol; 1,6M em THF). Passados 15 minutos colocou-se a mistura reacional a –78 °C e adicionou-se uma solução de diisopropil(etoxycarbonilmetil)fosfonato (0,39 mL; 1,6 mmol). Após 30 minutos a –78°C adicionou-se uma solução do composto **29** (534 mg; 1,13 mmol) em THF seco (4,5 mL). Após 24 horas, à temperatura ambiente adicionou-se uma solução saturada de



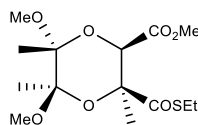
NH<sub>4</sub>Cl (5 mL) e extraiu-se com diclorometano (3x5 mL). Juntou-se as fases orgânicas, secou-se com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e concentrou-se sob vácuo. Após purificação por cromatografia em coluna *flash* (Hexano/Acetato de Etilo –80:20), obteve-se um resíduo viscoso incolor **31** (0,44 g; 73%).

**<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.73-7.66 (4H, m, 4CH dos -Ph), 7.38 (6H, dd, J= 13. Hz, J= 6.3 Hz, 6CH dos -Ph), 7.03 (1H, dd, J=15.7 Hz, J=5.3 Hz, 1CH do CH=CH), 6.23 (1H, dd, J=15.7 Hz, J=1.4 Hz, 1CH do CH=CH), 4.47 (1H, ddd, J=9.5 Hz, J=5.2 Hz, J=1.3 Hz, 1CH do CHCH=CHCOOEt), 4.26-4.14 (2H, m, 1CH<sub>2</sub> do OEt), 3.78-3.72 (2H, m, 1CH<sub>2</sub> do CH<sub>2</sub>OTBDPS), 3.64 (1H, dt, J=8.8 Hz, J=4.3 Hz, 1CH do CHCH<sub>2</sub>OTBDPS), 3.22 (3H, s, 1CH<sub>3</sub> de um OMe), 3.17 (3H, s, 1CH<sub>3</sub> de um OMe), 1.32 (3H, s, 1CH<sub>3</sub> de um metilo), 1.29 (3H, s, 1CH<sub>3</sub> de um metilo), 1.28 (3H, t, J=7.2 Hz, 1CH<sub>3</sub> do OEt), 1.05 (9H, s, 3CH<sub>3</sub> do SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>): δ 166.15 (1 C=O do COOEt), 142.70 (1 CH do CH=CH), 135.78 (3 CH de um Ph), 135.62 (3 CH de um Ph), 133.44 (1C, quaternário do Ph), 133.16 (1C, quaternário do Ph), 127.66 (2 CH de um Ph), 127.60 (2 CH de um Ph), 122.92 (1 CH do CH=CH), 98.73 (2C, quaternários do CCH<sub>3</sub>OMe), 71.95 (1 CH do CHCH=CH), 69.38 (1 CH do CHCH<sub>2</sub>COTBDPS), 63.98 (1 CH<sub>2</sub> do CH<sub>2</sub>COTBDPS), 60.37 (1 CH<sub>2</sub> do OEt), 47.89 (1 CH<sub>3</sub> do OMe), 47.85 (1 CH<sub>3</sub> do OMe), 26.69 (3 CH<sub>3</sub> do OTBDPS), 19.04 (1C, quaternário do OTBDPS), 17.51 (1 CH<sub>3</sub> de um metilo), 17.47 (1 CH<sub>3</sub> de um metilo), 14.21 (1 CH<sub>3</sub> do OEt).

#### Experiência 40:

**Síntese de (etilsulfanil)[(2S,3R,5R,6R)-3-[(etilsulfanil)carbonil]-5,6-dimetoxi-2,5,6-trimetil-1,4-dioxan-2-il]metanona(32)**



A uma solução do composto **4** (20 mg; 0,05 mmol) em metanol seco (1mL), a 0°C, adicionou-se metóxido de sódio (6 mg; 0,1 mmol) e carbonato de potássio (7,6 mg; 0,05 mmol). Após 2 horas à temperatura ambiente, adicionou-se uma solução de NH<sub>4</sub>Cl (2 mL) e extraiu-se com diclorometano (3x2 mL). Juntou-se as fases orgânicas, secou-se com MgSO<sub>4</sub> anidro e concentrou-se sob vácuo. Após purificação por cromatografia preparativa (Hexano/Acetato de etilo –80:20) obteve-se um resíduo viscoso incolor **32** (10 mg; 66.6%).

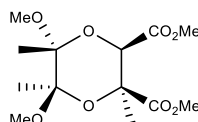
**<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>): δ 4.35 (1H, s, 1CH do CHCOOMe), 3.83 (3H, s, 1CH<sub>3</sub> do COOMe), 3.33 (3H, s, 1CH<sub>3</sub> de um OMe), 3.30 (3H, s, 1CH<sub>3</sub> de um OMe), 2.91 (2H, q, J=7.5 Hz, 1CH<sub>2</sub> do COSEt), 1.72 (3H, s, 1CH<sub>3</sub> de um metilo), 1.41 (3H, s, 1CH<sub>3</sub> de um metilo), 1.35 (3H, s, 1CH<sub>3</sub> de um metilo), 1.29 (3H, t, J=7.5 Hz, 1 CH<sub>3</sub> do COSEt).

**<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>): δ 200.75 (1 C=O do COSEt), 169.52 (1 C=O do COOMe), 100.01 (1C, quaternário de um CCH<sub>3</sub>OMe), 99.41 (1C, quaternário do CCH<sub>3</sub>OMe), 79.70 (1C, quaternário de um CCH<sub>3</sub>COSEt), 71.72 (1 CH do CHCOOMe), 52.31 (1 CH<sub>3</sub> de um COOMe), 51.99 (1 CH<sub>3</sub> de um OMe), 48.61 (1 CH<sub>3</sub>

do OMe), 22.82 (1  $\underline{\text{CH}_2}$  do COSEt), 17.69 (1  $\underline{\text{CH}_3}$  de um metilo), 17.59 (1  $\underline{\text{CH}_3}$  de um metilo), 17.49 (1  $\underline{\text{CH}_3}$  de um metilo), 14.48 (1  $\underline{\text{CH}_3}$  do COSEt).

#### Experiência 41:

Síntese de 2,3-dimetil (2S,3R,5R,6R)-5,6-dimetoxi-2,5,6-trimetil-1,4-dioxano-2,3-dicarboxilato(33)



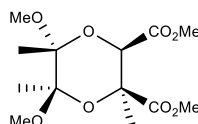
A uma solução do composto **32** (12 mg; 0,03 mmol) em metanol seco (1mL), a 0°C, adicionou-se metóxido de sódio (4 mg; 0,07 mmol) e carbonato de potássio (7 mg; 0,05 mmol). Após 24 horas sob refluxo, adicionou-se uma solução de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (2 mL) e extraiu-se com diclorometano (3x2 mL). Juntou-se as fases orgânicas, secou-se com  $\text{MgSO}_4$  anidro e concentrou-se sob vácuo. Sem purificação adicional obteve-se um resíduo viscoso incolor **33** (3 mg; 3%).

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.34 (1H, s, 1 $\underline{\text{CH}}$  do  $\text{CHCOOCH}_3$ ), 3.81 (3H, s, 1 $\underline{\text{CH}_3}$  do  $\text{COOMe}$ ), 3.74 (3H, s, 1 $\underline{\text{CH}_3}$  de  $\text{COOMe}$ ), 3.28 (3H, s, 1 $\underline{\text{CH}_3}$  de um OMe), 3.21 (3H, s, 1 $\underline{\text{CH}_3}$  de um OMe), 1.66 (3H, s, 1 $\underline{\text{CH}_3}$  de um metilo), 1.38 (3H, s, 1 $\underline{\text{CH}_3}$  de um metilo), 1.32 (3H, s, 1 $\underline{\text{CH}_3}$  de um metilo).

$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  172.51 (1  $\text{C=O}$  do  $\text{COOMe}$ ), 169.41 (1  $\text{C=O}$  do  $\text{COOMe}$ ), 99.91 (1C, quaternário de um  $\text{CCH}_3\text{OMe}$ ), 99.35 (1C, quaternário do  $\text{CCH}_3\text{COMe}$ ), 74.16 (1C, quaternário de um  $\text{CCH}_3\text{OOMe}$ ), 71.89 (1  $\underline{\text{CH}}$  do  $\text{CHCOOMe}$ ), 52.27 (1  $\underline{\text{CH}_3}$  de um  $\text{COOMe}$ ), 52.11 (1  $\underline{\text{CH}_3}$  de um  $\text{COOMe}$ ), 50.43 (1  $\underline{\text{CH}_3}$  do OMe), 48.59 (1  $\underline{\text{CH}_3}$  do OMe), 27.49 (1  $\underline{\text{CH}_3}$  de um metilo), 17.70 (1  $\underline{\text{CH}_3}$  de um metilo), 17.50 (1  $\underline{\text{CH}_3}$  de um metilo).

#### Experiência 42:

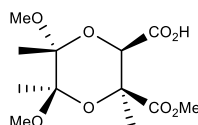
Síntese de 2,3-dimetil (2S,3R,5R,6R)-5,6-dimetoxi-2,5,6-trimetil-1,4-dioxano-2,3-dicarboxilato(33)



A uma solução do composto **4** (21 mg; 0,06 mmol) em metanol seco (1 mL), a 0°C, adicionou-se carbonato de potássio (43 mg; 0,3 mmol). Após 24 horas sob refluxo, adicionou-se uma solução de NH<sub>4</sub>Cl (2 mL) e extraiu-se com diclorometano (3x2 mL). Juntou-se as fases orgânicas, secou-se com MgSO<sub>4</sub> anidro e concentrou-se sob vácuo. Sem purificação adicional obteve-se um resíduo viscoso incolor **33** (16 mg; 88%).

#### Experiência 43:

**Síntese de (2R,3S,5R,6R)-5,6-dimetoxi-3-(metoxycarbonil)-3,5,6-trimetil-1,4-dioxano-2-ácido carboxílico(34)**



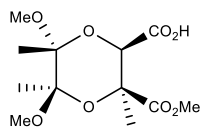
A uma solução do composto **33** (29 mg; 0,09 mmol) em metanol seco (1 mL), a 0°C, adicionou-se uma solução de hidróxido de lítio (10 mg; 0,2 mmol) em metanol seco (1 mL). Após 2.30 horas sob refluxo concentrou-se a solução sob vácuo. Extraíu-se a fase aquosa com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x2 mL), adicionou-se uma solução de HCl concentrado até PH 1 e extraíu-se com acetato de etilo (3x2 mL). Juntou-se as fases orgânicas, secou-se com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e concentrou-se sob vácuo. Sem purificação adicional obteve-se um líquido viscoso incolor **34** (23 mg; 85%).

**<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>): δ 4.44 (1H, 1OH do CO<sub>2</sub>H), 4.26 (1H, s, 1CH do CHCOOH), 3.73 (3H, s, 1CH<sub>3</sub> do COOMe), 3.27 (3H, s, 1CH<sub>3</sub> de OMe), 3.19 (3H, s, 1CH<sub>3</sub> de um OMe), 1.69 (3H, s, 1CH<sub>3</sub> de um metilo), 1.36 (3H, s, 1CH<sub>3</sub> de um metilo), 1.31 (3H, s, 1CH<sub>3</sub> de um metilo).

**<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>): δ 173.26 (1 C=O do COOMe), 171.69 (1 C=O do COOH), 100.30 (1C, quaternário de um CCH<sub>3</sub>OMe), 99.51 (1C, quaternário do CCH<sub>3</sub>OMe), 74.18 (1C, quaternário de um CCH<sub>3</sub>OOMe), 72.18 (1C, 1CH do CHCOOH), 52.10 (1 CH<sub>3</sub> de um COOMe), 50.14 (1 CH<sub>3</sub> de um OMe), 48.57 (1 CH<sub>3</sub> do OMe), 24.42 (1 CH<sub>3</sub> de um metilo), 17.63 (1 CH<sub>3</sub> de um metilo), 17.53 (1 CH<sub>3</sub> de um metilo).

#### Experiência 44:

**Síntese de (2R,3S,5R,6R)-5,6-dimetoxi-3-(metoxycarbonil)-3,5,6-trimetil-1,4-dioxano-2-ácido carboxílico(34)**



A uma solução do composto **4** (40 mg; 0,1 mmol), em metanol seco (1 mL), a 0°C, adicionou-se uma solução de hidróxido de potássio (20 mg; 0,3 mmol) em metanol seco (1 mL). Após 2.30 horas sob refluxo concentrou-se a solução sob vácuo. Extraíu-se a fase aquosa com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x10 mL), adicionou-se uma solução de HCl concentrado até PH 1 e extraíu-se com acetato de etilo (3x10 mL). Juntou-se as fases orgânicas, secou-se com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e concentrou-se sob vácuo. Após purificação por cromatografia em coluna *flash* (Diclorometano/Metanol –90:10) obteve-se um liquido viscoso incolor **34** (32 mg; 100%).



# **Capítulo 5**

## **Bibliografía**



## 5 Referências Bibliográficas

- Goldberg, I., Rokem, J. S. & Hebrew, T. Organic and Fatty Acid Production , Microbial. 421–442 (2009).
- Crosby, J. Synthesis of Opticaly Active Compounds: A Large Scale Perdpetive. *Tetrahedron* **47**, 4789–4846 (1991).
- Thall, E. When Drug Molecules Look in the Mirror. *J. Chem. Educ.* **73**, 334–340 (1996).
- Ley, S. V *et al.* 1 , 2-Diacetals : A New Opportunity for Organic Synthesis. 53–80 (2001).
- Orth, H. Zur Polymerisation ungesättigter Dioxolane. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **64**, 544–533 (1952).
- Ley, D. S. V., Priepke, D. H. W. M. & Warrine, S. L. Cyclohexane-1,2-diacetals (CDA): A New Protecting Group for Vicinal Diols in Carbohydrates. *Angew. Chemie Int. Ed.* **33**, 2290–2292 (1994).
- Berens, U., Leckel, D. & Oepen, S. C. Transacetalization of Diethyl Tartrate with Acetals of a-Dicarbonyl Compounds: A Simple Access to a New Class of Cz-Symmetric Auxiliaries and Ligands. **23**, 8204–8208 (1995).
- Barros, M. T. ( 2R , 3R ) - ( + ) -TARTARIC ACID : AN UNEXPECTED REARRANGEMENT. *Tetrahedron Lett* **40**, 1583–1586 (1999).
- Naef, Reto; Seebach, D. Direct Diastereoselective Alkylation of Tartaric Acid Through an Enolate. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl* **20**, 1030–1031 (1981).
- Barros, M. T., Maycock, C. D. & Ventura, M. R. Aldol Reactions of Dioxanes Derived from Tartaric Acid . A Total Synthesis of ( + ) -Nephrosteranic Acid. **8**, 8–10 (2003).
- Burke, A. J., Maycock, D. & Ventura, M. R. Stereoselective alkylation of tartrate derivatives . A concise route to ( + ) - O -methylpiscidic acid and natural analogues †. 2361–2363 (2006).
- WANG, B; DENG, J; GAO, Y; ZHU, L; HE, R; XU, Y. The screening toolbox of bioactive substances from natural products: A review. *Fitoterapia* **82**, 1141–1151 (2011).
- Y. Fukuyama, M. K. Chemical diversity of vibsane-type diterpenoids. *Curr. Top. Phytochem* **10**, 39–53 (2011).
- Swerdlow, J. L. ‘Nature’s Medicine’. *Natl. Geogr. Soc.* 338 (2000).
- Kawazu. Diterpene esters with novel skeleton from the leaves of Viburnum awabuki. Symp. Pap. - IUPAC Int. Symp. *Chem. Nat. Prod* **2**, 101–103 (1978).
- X.Y. Wang, H.M. Shi, X. B. L. Chemical constituents of plants from the genus Viburnum. *Chem. Biodiver* **7**, 567–593 (2010).
- Fukuyama, Y. *et al.* Absolute Structure of Vibsanins B and C, and Their Chemical Correlation. **38**, 1435–1438 (1997).
- Y. Fukuyama, H. Minami, K. Takeuchi, M. Kodama, K. K. Neovibsanines A and B, unprecedented diterpenes from Viburnum awabuki. *Tetrahedron Lett.* **37**, 6767–6770 (1996).
- K.I. Takao, K. Tsunoda, T. Kurisu, A. Sakama, Y. Nishimura, K. Yoshida, K. I. T. Total synthesis of (+)-vibsanin A. *Org. Lett.* **17**, 756–759 (2015).
- Schwartz, B. D.; Denton, J. R.; Davies, H. M. L.; Williams, C. M. A. (±)-Vibsanin E. *J. Chem.* **62**, 980 (2009).
- Imagawa, H.; Saijo, H.; Kurisaki, T.; Yamamoto, H.; Kubo, M.; Fukuyama, Y. . N. (±)-Neovibsanin B. *M. Org. Lett* **11**, 1253 (2009).
- Takao, K. *et al.* Total Synthesis of (+)-Vibsanin A. 1–4 (2015).
- Xu, Y., Fletcher, M. & Jr, W. R. D. Synthesis and Novel Reactivity of Halomethyldimethylsulfonium Salts. 3460–3465 (2000).
- Maycock, C. D. & Ventura, M. R. Tetrahedron : Asymmetry New organocatalysts derived from tartaric and glyceric acids for direct aldol reactions. *Tetrahedron: Asymmetry* **23**, 1262–1271 (2012).
- Bowers, M. T. *et al.* Anhydrous Tetramethyammonium Fluoride. *Am. Chem. Soc.* **112**, 7620–7622 (1990).
- Barros, M. T., Maycock C. D., and F. P. A. M. Novel cyclic 1,2-diacetals derived from (2R,3R)–(+)-tartaric acid: *Eur. J. org. Chem.* **2004**, 1820–1829 (2004).
- Frost, J. W. Butane 2 , 3-Bisacetal Protection of Vicinal Diequatorial Diols. **3263**, 3897–3899 (1996).



## Capítulo 5 – Bibliografía

28. Jesus M. Aizpurua, Claudio Palomo. Reagents and synthetic methods 55. New methods for the preparation of t-butyl dimethylsilyl triflate and trimethylsilyl triflate. *Tetrahedron Lett.* **26**, 6113–6114 (1985).
29. Heggie, W., Ventura, M. R. & Maycock, C. D. Mono fluoroalkylation and alkylation of alcohols using non-volatile reagents. *Tetrahedron* **73**, 1165–1169 (2017).

